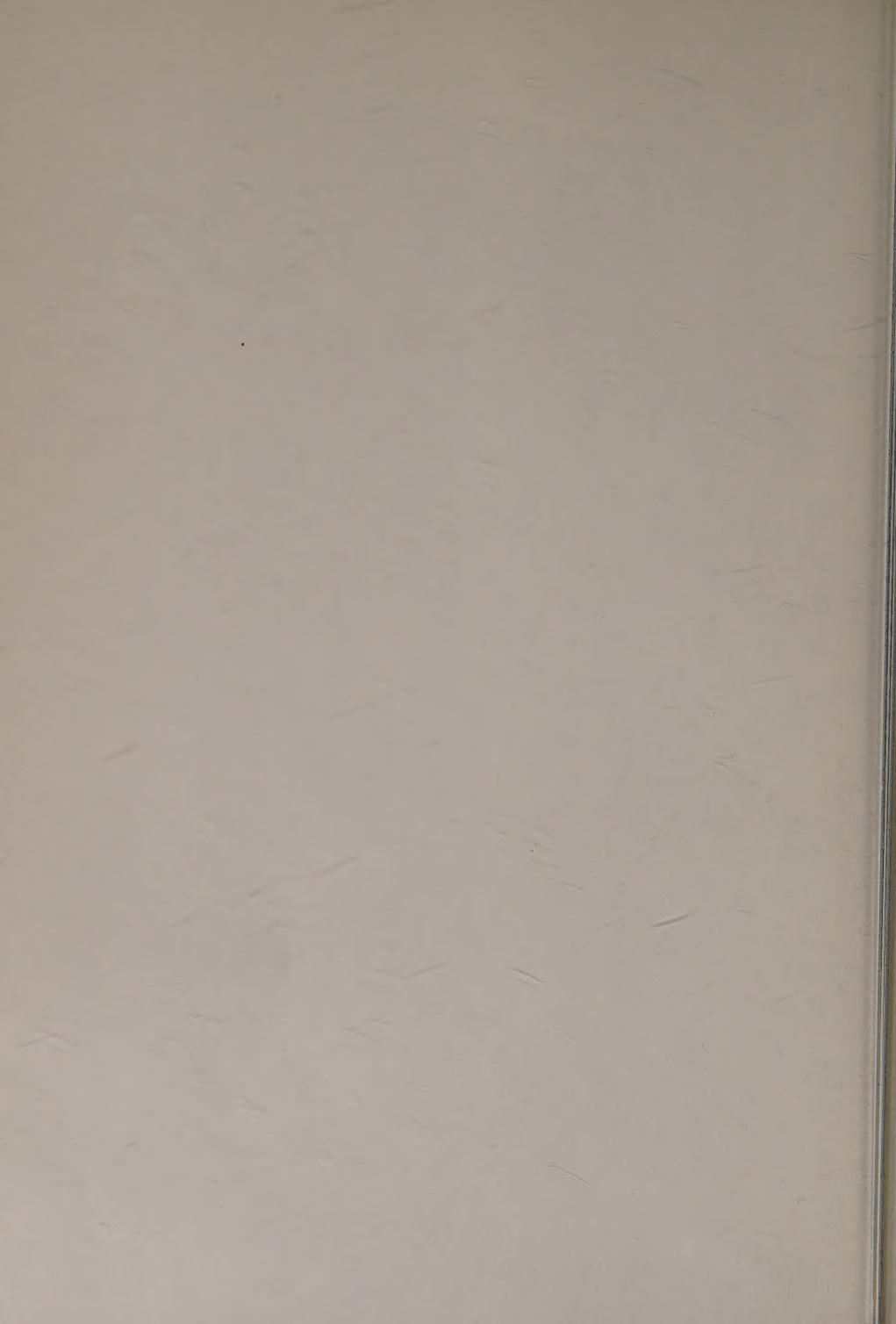


RESISTENZVERHÄLTNISSE
BEI ERSTBEHANDLUNGEN
WEGEN TUBERKULOSE
IN EINEM SPEZIALKRANKENHAUS

HANS GÖTTINGER

1973



Aus dem Zentralkrankenhaus Gauting der
Landesversicherungsanstalt Oberbayern
Chefarzt: Prof. Dr. med. H. Blaha

RESISTENZVERHÄLTNISSE BEI ERSTBEHANDLUNGEN WEGEN
TUBERKULOSE IN EINEM SPEZIALKRANKENHAUS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans Göttinger
aus
Neumarkt-St. Veit

1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Blaha

Koreferent: Prof. Dr. Seitz

Dekan: Prof. Dr. Spann



Tag der mündlichen Prüfung: 16.1.1973

Herrn Prof. Dr. med. H. BLAHA danke ich für die
freundliche Überlassung des Themas, sowie für Rat
und Hilfe während der Durchführung der Arbeit.
Ebenso danke ich für die Unterstützung, welche
mir an seiner Klinik zuteil wurde , vor allem
Herrn Prof. Dr. med. K. **PETERSEN** und Herrn Dr.
med. G. URBANCZIK.

1. Einleitung	1
1. Bedeutung der Primärresistenz	2
2. Erklärungen zum Resistenzbegriff im Rahmen dieser Arbeit	4
3. Resistenzentwicklung	6
4. Ursachen für Bakteriologische Fehlbeurteilungen	7
1. Atypische Stämme	7
2. Unterschiede der Beimpfung und des Wachstumsverhaltens von Tuberkelbakterien	9
5. Ursachen für klinische Fehlbeurteilungen	11
2. Aufgabestellung	14
3. Eigene Untersuchungen	15
1. Material und Methodik	15
1. Der Tuberkelbakteriennachweis durch das Kulturverfahren	15
2. Beimpungsdosis	16
3. Ablesung und Bewertung der Ergebnisse	17
2. Eigene Ergebnisse	18
1. Auswahl des Patientengutes	18
2. Verhältnis der Gesamtzahl chemoresistenter Fälle zur Gesamtheit der tuberkulosepositiven Fälle	19
3. Differenzierung in Primär- und Sekundärresistenz bei Erstheilverfahren	21
1. Vorkommen von Primärresistenz	22
2. Vorkommen von Sekundärresistenz	30
3. Vorkommen von Primärresistenz 1970/71	33

4. Diskussion der Ergebnisse	34
1. Häufigkeit primärresistenter Fälle in anderen Ländern der Erde	34
2. Klinische Aspekte der Tuberkulose bei primärresistenten Bakterien	57
1. Ansprechen auf die Behandlung	58
2. Vergleich der Resistenzhäufigkeit zwischen Isoniazid- und Streptomycin	62
3. Bedeutung für die medikamentöse Behandlung	65
4. Ursprung der Primärresistenz (Infektionsquellen)	67
5. Epidemiologische Betrachtungen	68
6. Bedeutung der ambulanten Behandlung	70
7. Vorbeugung gegen die Primärresistenz	71
5. Schlußbetrachtung	72
6. Zusammenfassung	76
7. Literaturverzeichnis	78

1. Einleitung

Das Problem der Resistenz der Tuberkelbakterien ist ebenso alt wie die Anwendung wirksamer Medikamente.

Die Situation der Tuberkulose in Hinblick auf Häufigkeit und Bedeutung des Auftretens bakterieller Resistenz während der Chemotherapie wurde schon früh erkannt. Die wichtigsten biologischen Fakten, wie das Vorkommen resistenter Mutanten, ihre wahrscheinliche Selektion unter bestimmten Bedingungen bei der Behandlung, die Verbindung zwischen der Resistenz und der schwer zu heilenden Tuberkulose, die Verhinderung der Resistenz in vitro durch den Gebrauch zweier oder mehrerer Antituberkulotika, das alles wurde bald aufgezeigt. Es standen mehrere Präparate zur Verfügung, klinische Untersuchungen in vivo über den Wert der kombinierten Behandlung wurden angestellt, deren Ziel es war, die Wirkung der Chemotherapie zu verbessern und das Vorkommen von Resistenzen zu verhindern.

Wichtige grundlegende Ergebnisse, wie die verminderte Virulenz Isoniazid-resistenter Stämme, die Verbindung zwischen enzymatischen Mängeln und diesen Virulenzveränderungen, die Existenz von Tuberkulostatika-empfindlichen "Persistern" nach einer Langzeitchemotherapie wurden hinzugefügt.

Dann kam es zu einer gewissen Stagnation, die durch verschiedene Faktoren begründet werden kann: z.B. die ge-

ringere Resistenzhäufigkeit bei einigen der Antituberkulotika der sogenannten zweiten Reihe und die Schwierigkeiten, für diese Mittel verlässliche Sensibilitätstests aufzustellen. Der Hauptgrund jedoch dürfte tiefer liegen: Jede Krankheit verliert viel an Anziehungskraft für die Forschung, wenn einmal die Wege zu ihrer Bekämpfung bzw. Heilung gefunden worden sind. Seit die optimale Chemotherapie der Tuberkulose die Häufigkeit, Chemoresistenz zu entwickeln, drastisch herabgesetzt hat, tendiert die Meinung dahin, daß das Resistenzproblem bereits zu Teil zu einem Stück Geschichte geworden sei.

Dem ist jedoch vielerorts nicht so, und es ist zu befürchten, daß in unterentwickelten Ländern das Problem der Resistenz noch lange bestehen bleiben wird.

1.1. Bedeutung der Primärresistenz

Über die Bedeutung der sogenannten Primärresistenz in einem bestimmten Krankengut soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten.

Seit das Problem der Resistenz bei der Tuberkulose erkannt wurde, war zu befürchten, daß auch Frischfälle von Erkrankungen an Tuberkulose nicht mehr auf eine Behandlung mit Antituberkulotika ansprechen würden, da die Ansteckung durch resistente Stämme möglich erschien.

Diese Sorge war nicht unbegründet. Man kann leicht feststellen, daß zum Beispiel ein großer Teil der Staphylokokken heute aufgehört hat, auf Penicillin anzusprechen.

Die Situation bei der Tuberkulose wurde auf dem Kongreß der " INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS" im September 1961 in Toronto (Kanada) besprochen. In den Referaten hatte es bereits damals den Anschein, daß die Häufigkeit der Primärresistenz ein erhebliches Ausmaß angenommen hatte.

Wenn man bei einem Patienten, der nie zuvor mit einem Tuberkulosemittel behandelt worden war, einen Stamm isoliert, der fähig ist, in Gegenwart der kritischen Hemmkonzentration oder höheren Konzentrationen eines oder mehrerer Antituberkulotika zu wachsen, so sprechen wir von Primärresistenz.

Man weiß, daß es eine gewissen begrenzte Anzahl resistenter Bakterien in allen Bakterienpopulationen gibt, ohne daß diese je in Berührung mit entsprechenden Medikamenten gekommen wären.

MITCHISON, der zuverlässige Meßmethoden verwendet hat, hat festgesetzt, daß alle nicht vorbehandelten Stämme eine genau definierte Sensibilität gegenüber INH, SM und PAS haben. CANETTI und GROSSET stellten bei einer Studie einer bestimmten Anzahl nicht vorbehandelter Stämme fest, daß die Proportion der Mutanten, die gegenüber einem der drei Hauptmedikamente resistent sind, eine gewisse Variationsbreite hat. Die Schwelle sensibel bzw. empfindlichkeitsgemindert ist jedoch deutlich.

Unter definierten technischen Bedingungen, besonders was das Inoculum betrifft (siehe unten) ist die Wahr-

scheinlichkeit gering, daß ein unberührter Stamm resistent gegenüber einem der drei Hauptmedikamente ist.

Geographische Variationen sind bekannt. So soll es in den südlichen Teilen Indiens zahlreiche Stämme geben, die gegenüber der PAS weniger empfindlich sind, als etwa in Großbritannien gewonnene Stämme; ähnliche Verhältnisse werden aus Ostafrika beschrieben. Diese Beispiele zeigen, daß es erhebliche regionale Unterschiede gibt.

1.2. Erklärungen zum Resistenzbegriff im Rahmen dieser Arbeit

EHRLICH hat das Phänomen der Resistenz schon zu Beginn der Chemotherapie-Aera erkannt und in seinen Grundzügen beschrieben. Bakterielle Resistenz ist ein relativer, dosisabhängiger Begriff, über den nur in Beziehung zu einem antibakteriellen Wirkstoff Aussagen gemacht werden können. Für diese Aussagen gibt es Parameter: die Wirkungsintensität in vitro, das heißt minimale Hemmkonzentration, sowie Antibiotika-Konzentration am Wirkungsort in vivo (WALTER und HEILMEIER).

Ist die minimale Hemmkonzentration (MEK) eines Keimes in vitro höher, als die höchste in vivo erreichbare Serum- oder Gewebeskonzentration, so ist der Keim resistent.

Das Resistenzverhalten von Mikroorganismen gegenüber Chemotherapeutika kann durch drei Resistenztypen charakterisiert werden:

Die natürliche Spezies- oder Rassenresistenz tritt auf, wenn im antibakteriellen Wirkungsspektrum eines Chemotherapeutikums eine Wirkungslücke besteht. Es handelt sich dabei um eine genetisch fixierte Rassen- oder Spezieseigenschaft.

Die infektiöse, übertragbare Resistenz entsteht durch Übertragung genetischen Materials chromosomalen oder extrachromosomalen Ursprungs. Dies kann durch Transformation, Transduktion oder Konjugation geschehen.

Von primären und sekundären (erworbenen) Resistenzen spricht man beim Auftreten resistenter Varianten in Populationen von Mikroorganismen, die normalerweise gegenüber einem Chemotherapeutikum empfindlich sind.

Es liegt eine Primärresistenz vor, wenn ohne vorhergegangene Behandlung eine Bakterienpopulation erhebliche Abweichungen von einer normalen Empfindlichkeit zeigt, wobei eine Abschwächung der Wirksamkeit dieses Medikamentes anzunehmen ist, oder der Eintritt des Verlustes der Wirksamkeit erwartet werden kann.

Dementsprechend spricht man von einer Sekundärresistenz, wenn Einzelorganismen aus einer empfindlichen Population während der Behandlung mit einem Chemotherapeutikum eine verringerte oder fehlende Empfindlichkeit entwickeln.

Von dem Phänomen der Kreuzresistenz spricht man, wenn aus einer Resistenzentwicklung gegenüber einem ersten Chemotherapeutikum gleichzeitig eine Resistenz gegen ein zweites oder mehrere Chemotherapeutika resultiert, die entweder chemische Verwandtschaft besitzen oder gleichen Wirkungsmechanismus zeigen.

1.3. Resistenzentwicklung

Primär- und Sekundärresistenz basieren letztlich auf mutativen Veränderungen des Bakteriengenoms. Diese Mutationen sind ungerichtet und stellen keine Abwehrreaktion der Mikroorganismen gegenüber dem Chemotherapeutikum dar (auch im Falle der Sekundärresistenz). Die Chemotherapeutika spielen in dieser Entwicklung nur die Rolle von Selektionsmechanismen. Es ist leicht ersichtlich, daß man heute primäre und sekundäre Resistenzen nicht mehr scharf trennen kann.

Die Bedeutung resistenter Varianten für die Therapie ergibt sich aus der Vererbbarkeit der Resistenzeigenschaft. Unter dem Selektionsdruck eines Chemotherapeutikums überleben nur die resistenten Keime und deren Nachkommen, so daß schließlich eine resistente Population die Infektion in Gang hält. Eine solche Entwicklung muß zwangsläufig zu einer Unwirksamkeit der Behandlung führen. Diese wird noch verstärkt, wenn die körpereigenen Abwehrfunktionen geschwächt sind.

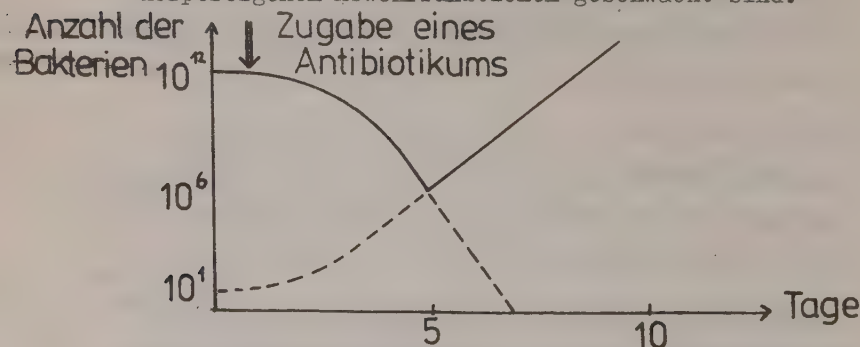


Abb. 1. Entwicklung eines resistenten Bakterienstammes aus einzelnen resistenten Varianten einer empfindlichen Population unter Antibiotikumeinfluß (Selektion) nach WALTER, HEILMEIER.

1.4. Ursachen für bakteriologische Fehlbeurteilungen

1.4.1. Atypische Stämme

Bevor man annehmen darf, daß die Sensibilität eines Stammes "säurefester Bakterien" unter der normalen liegt, wird man sichergehen müssen, daß es sich nicht um bovine Bakterien handelt. Man findet bei diesen eine abgeschwächte Empfindlichkeit gegenüber PZA. Verminderte Empfindlichkeiten gegenüber ETH und PAS werden berichtet (KREIS). Ebenso ist *M. avium* gegenüber Isoniazid und Ethionamid resistent. Aber eine wichtigere Ursache zur Fehlbeurteilung sind die atypischen Bakterien.

Bei der kulturellen Diagnose der Tuberkulose stößt man immer wieder auf säurefeste Bakterien, die nicht zu den "echten" Tuberkelbakterien (*M. tuberculosis*, *M. bovis*) gehören, die jedoch in der Morphologie der Kultur derartige Ähnlichkeiten zeigen können, daß Verwechslungen durchaus im Bereich des Möglichen sind. Diese Keime werden als atypische oder anonyme Mykobakterien bezeichnet. Sie können u.a. durch ihre erhebliche Chemoresistenz therapeutische Probleme bieten.

PETERSEN und REIMOLD führten eine umfassende Untersuchung im Hygiene-Institut der Universität Freiburg durch. Im Verlauf eines Jahres wurden 1613 Mykobakterienstämme isoliert. 1446 erwiesen sich als

"echte" Tuberkelbakterien und 167 (10,4 %) als atypische Mykobakterien . Ein Teil der atypischen Bakterien war mit M.tuberculosis vergesellschaftet.

Diese Ergebnisse weisen auf die Gefahr einer Fehldiagnose hin. Zudem wurden zum Teil erhebliche und unterschiedliche Resistenzen der atypischen Mykobakterien festgestellt. Bei der Diagnose "primär-resistente Tuberkulose" muß also der Möglichkeit einer Infektion mit atypischen Mykobakterien durch entsprechende labordiagnostische Maßnahmen Rechnung getragen werden.

In einer Übersicht wird die tuberkulostatische Wirksamkeit in vitro gegenüber den einzelnen Arten von Mykobakterien dargestellt.

	M. tuberculosis		atyp.Myko-	Bakterio-	Bakteri-
	hominis	bovis	bakterien	stase	zidie
INH	+	+	—		+
SM	+	+	(+)		+
PAS	+	(+)	—	+	
ETH	+	(+)	—		+
EMB	+	+	+		+
CS	(+)	(+)	—	+	
RMP	+	+	+		+

Abb. 2. Tuberkulostatische Wirksamkeit in vitro gegenüber den einzelnen Arten von Mykobakterien.

1.4.2. Unterschiede der Beimpfung und des Wachstumsverhaltens von Tuberkelbakterien

Einige Statistiken berichten von Techniken, die als tadellos bezeichnet werden müssen. BOGEN hat eine Statistik von 128 Primärresistenzen während zehn Jahren veröffentlicht. Aber nur einen Teil der Fälle kann man auswerten, denn bei mehr als der Hälfte gab es keine zweite Kultur, um das Resistenzverhalten zu kontrollieren. Für eine wissenschaftliche Arbeit ist eine Kontrolle zu fordern. In 50 Fällen erhielt er eine zweite Kultur, aber der Stamm war nun sensibel. Schließlich bestätigten sich nur 20 Patienten von 128 als primärresistent: drei gegen INE, drei gegen PAS und 17 gegen SM. Das zeigt, wie vorsichtig man vorgehen muß.

Die gleichen Schwierigkeiten erwähnen STOREY und andere. Von 228 frisch erkrankten Tuberkulosepatienten zeigten vier Fälle gegen SM Primärresistenz. Einer davon hatte später SK-sensible Bakterien im Sputum, einer konnte sicher als primärresistent angesehen werden, die letzten beiden waren als Krankenhausangestellte von der gleichen Infektionsquelle angesteckt worden. Von drei Resistenzen gegenüber PAS konnte keine einzige kontrolliert werden. Von 11 Resistenzen gegen INE wurde nur eine bestätigt, zwei Kranke schieden sensible Bakterien aus, in vier Fällen hatte man sich vermutlich geirrt, zwei Kranke waren wahrscheinlich früher behandelt worden.

MITCHISON und SELKON stellten 1957 fest, daß 9 % der Kranken, die gegen PAS beim ersten Test resistent waren, bei der zweiten Sputumkontrolle PAS-sensible Bakterien aufwiesen. Beim SM waren es sogar 27 %.

Die Statistik von KREIS (1957) zeigt die gleichen Unsicherheiten. 38 Primärresistenzen wurden beobachtet. In zwei von diesen Fällen handelte es sich um Kranke, die keine klinischen Zeichen einer Tuberkulose zeigten. (Spontanpneumothorax und Bronchialkarzinom). Zufällige Ansteckung im Krankenhaus oder atypische Bakterien konnte die Ursache sein. In sieben anderen Fällen erwiesen sich die Stämme bei späterem Test sensibel (vier einfache, verhältnismäßig niedrige Resistenzen und drei Zweifachresistenzen) 18 Mal erwies sich die Kultur bei nachfolgenden Sputumuntersuchungen als negativ. Nur in 11 Fällen wurden bei späteren Bestimmungen die gleichen Resistenzen gefunden (eine gegen 0,1 mcg INH; sechs gegen 2 mcg SM, eine gegen 100 mcg SM, drei Fälle von Zweifachresistenz).

Die Analyse zahlreicher Statistiken weist Unsicherheiten auf: atypische Bakterien wurden nicht identifiziert, Kontrollresistenzbestimmungen fehlten, spätere Kulturen zeigten kein Bakterienwachstum. Hinzuzufügen wäre noch, wie oben bereits erwähnt, die Ansteckung in Krankenhäusern.

BLAHA und PETERSEN weisen auf die erheblichen Täuschungsmöglichkeiten bei der Diagnose durch rein klinisch-röntgenologische Beurteilung hin. "Das Hauptgewicht bei der Diagnose liegt eindeutig auf Seiten der Bakteriologie". Sie betonen, daß die Resistenzbestimmung u.a. den Ausgangspunkt für eine sichere Führung der Chemotherapie bildet. Unerkannte Sensibilitätsminderungen, insbesondere Primärresistenzen, stellen große Heilungshindernisse von Seiten des Erregers dar.

Die beiden Autoren schätzen, daß bei weniger als fünf Prozent der neuentdeckten Tuberkulosen klinisch wesentliche Sensibilitätsminderungen gegen INH und SM vorliegen. Sie betonen die epidemiologische Bedeutung der Erfassung von Resistenzergebnissen im Bereich einer bestimmten Region und fordern, diese Lücke in der deutschen Tuberkulosebekämpfung zu schließen.

1.5. Ursachen für klinische Fehlbeurteilungen

Die Definition der Primärresistenz beruht nicht allein auf bakteriologischen Gegebenheiten. Die Gewißheit, daß keine frühere Behandlung einen Einfluß auf die Bakterien hatte, ist von entscheidender Bedeutung, und diese Gewißheit zu erhalten ist sehr schwierig. Mindererfolge bei der Behandlung der Lungentuberkulose können zwar durch eine Primärresistenz gegen einige Medikamente begründet sein, ob es sich jedoch wirklich um eine Primärresistenz handelt, kann nur subjektiv bestätigt werden, d.h. durch Befragen des

Patienten, der nicht immer die Wahrheit sagen wird. Seine "Primärresistenz" könnte ebenso gut erworben sein (DANZER). Diese Fälle können nur gesichert werden durch Anfragen bei Krankenanstalten, Gesundheitsämtern oder beim Hausarzt, der den Patienten behandelte, und der ihn gut kennt.

Als behandelnder Arzt muß man immer mit den Unwahrheiten, der Vergeßlichkeit bei vielen Patienten rechnen. Auf diesem Gebiet muß man die Häufigkeit der Penicillinbehandlungen zusammen mit Streptomycin unterstreichen. Vielerorts ist Streptomycin das Antibiotikum, das bei fast allen Infektionen und Atemerkrankungen gegeben wird. Isoniazid wird zum Beispiel manchmal als Therapie gegen Magerkeit verwendet (KREIS). Sein Abkömmling, das Iproniazid wird bei depressiven Zuständen und Angina pectoris verschrieben. Cycloserin findet bei Harnwegsinfekten, Kanamycin bei Staphylokokken-Infektionen Anwendung.

Bei Personen, die Kontakt zu einem Träger resistenter Tuberkelbakterien hatten, darf nicht voreilig auf eine Primärresistenz geschlossen werden, denn unter Umständen benützten diese dessen Medikamente zum eigenen Schutz.

Man darf also nur bei wiederholten bakteriologischen Ergebnissen und genauer klinischer Untersuchung von einer Primärresistenz sprechen. 42 Kranke in Hongkong waren Träger von INH-resistenten Stämmen, die bei drei verschiedenen Untersuchungen bestätigten, vorher nie behandelt worden zu sein. Bei einer vierten

Befragung gaben 22 eine frühere Behandlung zu (MOODIE). Wir gebrauchen daher oft besser den Ausdruck "Initial-resistenz", wenn wir nicht sicher wissen, ob es sich um eine Primärresistenz handelt.

Dennoch bleiben die praktischen Probleme die gleichen wie bei primärresistenten Patienten. Die so erworbenen Resistenzen treten aber nicht unter den gleichen epidemiologischen Gesichtspunkten auf und zeigen nicht die gleichen therapeutischen Zwischenfälle. Für den Arzt jedoch, der sie aufspürt, handelt es sich um noch nicht behandelte, aber schon resistente Tuberkulosen.

ROTTER forderte 1968 in einer Veröffentlichung in der Wiener Medizinischen Wochenschrift eine enge Zusammenarbeit zwischen Klinik und Bakteriologie zur Überbrückung der Diskrepanz des klinischen und bakteriologischen Resistenzbegriffes. Die Befunde sollten detailliert sein und nicht nur sensibel oder resistent lauten (dies steht jedoch im Widerspruch zu den Empfehlungen des Deutschen Zentral-Komitees für Tuberkulosebekämpfung). Der Autor schreibt weiter, daß Widersprüche zwischen dem klinischen Verlauf und dem Ergebnis der Resistenzbestimmungen häufig die Folgen einer falschen Deutung bakteriologischer oder klinischer Befunde sind.

2. Aufgabestellung

Die vorliegende Arbeit soll die Resistenzverhältnisse in einem bestimmten Krankengut, nämlich bei Erstbehandlungen von Tuberkuloseerkrankten, beleuchten. Die Patienten wurden alle stationär im Zentralkrankenhaus in Gauting behandelt und spiegeln das Patientengut von knapp zwei Jahren wieder.

Es soll zunächst in primär und sekundär resistente Fälle differenziert werden, und besonders die Problematik der Primärresistenz und ihre Bedeutung für die Klinik erörtert werden. Die Ergebnisse sollen verglichen werden mit der Häufigkeit primärresistenter Fälle in anderen Ländern der Erde. Folgerungen für die Chemotherapie sollen gezogen werden, epidemiologische Gesichtspunkte sollen betrachtet und Möglichkeiten zur Verhinderung einer Zunahme der Primärresistenz aufgezeigt werden, denn sie ist heute in den Ländern, die sich die Ausrottung der Tuberkulose zum Ziel gesetzt haben, zu einem vordringlichen Problem geworden.

3. Eigene Untersuchungen

3.1. Material und Methodik

Im Jahr 1966 veröffentlichte das DEUTSCHE ZENTRAL-KOMITEE ZUR BEKÄMPFUNG DER TUBERKULOSE in einer Neu-fassung die "Empfehlungen zur Methodik und Bewertung von Resistenzbestimmungen bei Tuberkulose-Bakterien". Das Institut für Laboratoriumsdiagnostik im Zentral-krankenhaus Gauting übernahm diese Kriterien.

3.1.1. Der Tuberkelbakteriennachweis durch das Kulturverfahren

Beimpft werden LÖWENSTEIN-JENSEN-Nährböden, dabei liegen die minimalen Hemmkonzentrationen etwas niedriger als auf anderen Nährböden. Die Grenze zwischen sensibel und resistent, die sogenannte kritische Konzentration wird heute, allgemein, nicht zuletzt auf Grund klinischer Erfahrungen, eher niedriger angegeben.

Sowohl die Chemotherapeutika "erster" als auch "zweiter" Ordnung werden getestet. In der Regel werden bei einer positiven Kultur Resistenzbestimmungen für fünf bis sieben Tuberkulostatika angelegt. Als Bewertung gibt es nur "sensibel", "fraglich sensibel" und "resistent". Allgemein wird die Methode der absoluten Konzentration angewendet, zusammen mit den Kontrollen handelt es sich aber auch um eine Proportionsmethode.

Bei den Tuberkulostatika erster Ordnung und TSC werden die kritische und die nächsthöhere Konzentration

getestet. Bei den Stoffen zweiter Ordnung wird zeitweise auch die höchste Konzentration, bei der sensible Wildstämme wachsen, getestet, da bei ihnen die Spanne zwischen sensibel und resistent nur eine Konzentrationsstufe beträgt.

3.1.2. Beimpungsdosis

Bei den Chemotherapeutika erster Ordnung und TSC werden etwa 10.000 bis 20.000 vermehrungsfähige Wuchseinheiten (viable units) aufgebracht. Für die Chemotherapeutika zweiter Ordnung enthält das Inoculum etwa 1.000 bis 2.000 lebende Wuchseinheiten, also eine Zehnerpotenz weniger. Es wird davon ausgegangen, daß 10.000 bis 20.000 Wuchseinheiten in einem Milliliter einer Bakterienaufschwemmung enthalten sind, die 10^{-3} mg Bakterienfeuchtgewicht pro ml enthält.

Eine zu geringe Beimpungsdosis (2.000 ausgewachsene Kolonien bei Mitteln erster Ordnung und TSC, 200 Kolonien bei Mitteln zweiter Ordnung) kann dazu führen, daß resistente Stämme übersehen werden. Aus diesem Grund, um konstante Ergebnisse zu erhalten und Fehlerquellen zu vermeiden, werden die Beimpungen immer (mit geringen Ausnahmen) von einer einzigen Laborkraft ausgeführt, die mit den Problemen völlig vertraut ist und sich im Lauf der Jahre die nötige Routine, aber auch Einsicht erworben hat.

3.1.3. Ablesung und Bewertung der Ergebnisse

Die erste Ablesung erfolgt nach vier Wochen Bebrütung bei 37° C, bei noch nicht ausgewachsenen Kulturen nach weiteren 14 Tagen. Die Beurteilung des Wachstums reicht von ++++ (dichter Rasen) über die einzelnen Stadien bis (+) (Einzelkolonien 20 bis 100) und -(negativ = praktischer Hemmtiter).

Als kritische Konzentrationen gelten:

0,25 mcg INH / ml

4,0 mcg SM / ml

0,5 mcg PAS / ml

1,0 mcg TSC / ml

Nach den Kriterien des INSTITUT PASTEUR, Paris, wird ein Tuberkelbakterienstamm als resistent bezeichnet, wenn er auf den oben genannten Konzentrationen mit einem Keimanteil von mindestens 1 % (bezogen auf das Inoculum) gewachsen ist.

Bei den Mitteln zweiter Ordnung müssen auf den unten genannten Konzentrationen mindestens 10 % des Inoculums gewachsen sein. Stämme mit geringerem Keimanteil gelten als sensibel. Es ist daher besonders wichtig mit nicht zu großen Beimpungsdosen zu arbeiten. Bei Stoffen zweiter Ordnung kann es bei einer Bebrütungszeit von mehr als vier Wochen des Öfteren zum Nachwachsen eines größeren Keimanteils auf den kritischen Konzentrationen bei Stämmen unbehandelter Patienten kommen.

Als kritische Konzentrationen gelten:

16,0 mcg CS / ml

16,0 mcg ETH / ml

8,0 mcg KM / ml

20 mcg VM / ml
100 mcg PZA / ml
1 mcg EMB / ml
32 mcg RMP / ml

3.2. Eigene Ergebnisse

3.2.1. Auswahl des Patientengutes

Es wurden 346 Patienten, die zum ersten Mal an Tuberkulose erkrankt waren und Tuberkelbakterien ausschieden, erfaßt. Aus dem Tuberkelbakterienmaterial wurden 529 Resistenzbestimmungen angelegt.

Von den 346 Patienten waren 162 zum Zeitpunkt der Untersuchung (Juli bis September 1969) stationär im Zentralkrankenhaus in Gauting. Die weiteren 184 Patienten waren von Ende 1967 an bis Mitte 1969 stationär dort, und waren sämtliche Erstheilverfahren von Tuberkulose mit Bakterienausscheidung, von denen zum Zeitpunkt der Untersuchung im Archiv in die Krankengeschichte Einsicht genommen werden konnte. Frühere Erstheilverfahren wurden nicht erfaßt, da vor Ende 1967 die Zahl der Resistenzbestimmungen noch zu gering war, Methodik und Bewertung nicht dem jetzigen Stand entsprachen und zum Teil die Resistenzergebnisse nicht mehr vorlagen, so daß der Aussagewert einer solchen Untersuchung gering sein würde. Es wird ein Überblick gegeben von zwei Jahren, von Ende 1967 bis Ende 1969.

Alle Patienten wurden in Gauting mit mehreren Tuber-

kulostatika behandelt, meist mit einer Dreier-Kombination. Bevorzugt wurden die Medikamente erster Ordnung, INH, SM und PAS, außerdem EMB und ETH verabreicht. Von PAS kam man in letzter Zeit immer mehr ab, Rifampicin rückte stark in den Vordergrund, es konnte jedoch, da nur beschränkte Mengen zur Verfügung standen, nur in besonderen Fällen und nicht bei der Standardtherapie gegeben werden. Genannte Chemotherapeutika wurden erst bei Auftreten von Resistenzen durch andere Mittel der zweiten Reihe ersetzt.

Für Cycloserin kann in dieser Untersuchung keine Aussage gemacht werden, da 1968 zeitweilig ein nachträglich nicht zu klärender Fehler die Resistenzergebnisse für CS stark verfälschte.

3.2.2. Verhältnis der Gesamtzahl chemoresistenter Fälle zur Gesamtzahl der erfaßten Tuberkulose-positiven Fälle

Von 346 Patienten zeigten 276 Sensibilität gegenüber allen getesteten Tuberkulostatika.

Bei insgesamt 54 (15,6 %) von den 78 verbleibenden Patienten bestand eine Resistenz gegenüber einem oder mehreren Chemotherapeutika. Davon konnte 15 (4,3 %) nicht zur Auswertung herangezogen werden, da es sich in zwei Fällen sicher, in weiteren zwei vermutlich, um eine Sputumverwechslung handelte. In 16 Fällen konnte das Ergebnis "resistent gegen CS" nicht verwertet werden. Damit sind die 11 Fälle, bei denen nur eine CS-Resistenz bestand, zu streichen. Es verbleiben somit 39 Patienten

(11,3 %), bei denen es sich um eine Resistenz handelte.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, konnte sich der verantwortliche Laboratoriumsleiter bei 24 Patienten nicht entscheiden, die isolierten Stämme sensibel oder resistent zu bewerten, das Ergebnis lautet: "fraglich sensibel", d.h. es bestand eine fragliche, jedoch nicht gesicherte Resistenz, mit Wahrscheinlichkeit jedoch eine Minderung der Empfindlichkeit. Nur 16 Mal konnte das Ergebnis verwertet werden, da es in den anderen Fällen zum Teil im Widerspruch zu weiteren Bestimmungen stand, zum Teil die Prüfungen technische Mängel aufwiesen.

	Patientenzahl	Patientenzahl in %
Gesamtzahl der tb-positiven Fälle	346	100 %
Zahl der sensiblen Bakterienstämme	276	79,8 %
Zahl der fraglich sensiblen Stämme	24	6,9 %
davon verwertbar	16	4,65 %
Zahl der resistenten Bakterienstämme	54	15,6 %
davon verwertbar	39	11,3 %

Tab. 1. Verhältnis der Gesamtzahl chemoresistenter und sensibilitätsgeminderter Fälle zur Gesamtzahl der erfaßten Tuberkulosefälle.

3.2.3. Differenzierung in Primär- und Sekundärresistenz bei Erstheilverfahren

Die 39 Patienten, bei denen eine Chemoresistenz bestand, wurden in zwei Gruppen unterteilt: in 23 Fälle mit Primärresistenz und in 16 Fälle mit einer Sekundärresistenz. Bei zwei Fällen mit bestehender Primärresistenz kam im Laufe des Heilverfahrens eine Sekundärresistenz dazu.

	Patientenzahl	Patientenzahl in %
Gesamtzahl der Tb-positiven Fälle	346	100 %
Gesamtzahl chemo-resistenter Fälle	39	11,3 %
Primärresistenzen	23	6,65 %
Sekundärresistenzen	16	4,65 %

Tab. 2. Differenzierung in Primär- und Sekundärresistenz bezogen auf die Gesamtzahl der erfaßten Tuberkulosefälle.

	Patientenzahl	Patientenzahl in %
Gesamtzahl chemo-resistenter Fälle	39	100 %
Primärresistenzen	23	59 %
Sekundärresistenzen	16	41 %

Tab. 3. Differenzierung in Primär- und Sekundärresistenz bezogen auf die Gesamtzahl chemo-resistenter Fälle.

3.2.3.1. Vorkommen von Primärresistenz

23 Patienten von 346 wiesen eine primäre Resistenz auf. Bei 13 Patienten bestand eine Primärresistenz gegen INH, bei 10 gegen SM, in je 6 Fällen gegen PAS und ETH und bei einem gegen VM.

Dieses Ergebnis deckt sich nicht mit dem anderer Länder, denn dort überwog die primäre SM-Resistenz beträchtlich.(s.u.).

Von entscheidender Bedeutung ist jedoch, daß 14 Patienten (4,05 %) nur gegenüber einem Tuberkulostatikum primärresistent waren, und zwar je fünf gegen INH und SM, drei gegen PAS und einer gegen ETH.

Eine Doppelresistenz bestand in fünf Fällen (1,45 %). Mit drei Fällen trat die Resistenz gegen INH und ETH (Kreuzresistenz) am häufigsten auf. Je einmal bestand eine Resistenz gegen INH und SM bzw, ETH und VM.

In den verbleibenden vier Fällen (1,15 %) bestand eine primäre Resistenz gegen drei Medikamente, Drei Patienten zeigten sich gegen alle Tuberkulostatika der sog. ersten Reihe (INH, SM und PAS) resistent. In einem Fall bestand eine Primärresistenz gegen die Kombination INH, SM und ETH.

Nachfolgende Tabellen 4 und 5, sowie Abb. 3 sollen einen Überblick über das Vorkommen von Primärresistenz im Zentralkrankenhaus Gauting geben.

	Patientenzahl	Patientenzahl in %
Gesamtzahl der Tb-positiven Fälle	346	100 %
Gesamtzahl primär-resistenter Fälle	23	6,65 %
Resistenz gegen ein Mittel	14	4,05 %
Resistenz gegen zwei Mittel	5	1,45 %
Resistenz gegen drei Mittel	4	1,15 %

Tab. 4. Darstellung der Häufigkeit von Primärresistenz gegen ein oder mehrere Medikamente bezogen auf die Gesamtzahl der erfaßten Tuberkulosefälle.

	Patientenzahl	Patientenzahl in %
Gesamtzahl primär-resistenter Fälle	23	100 %
Resistenz gegen ein Mittel	14	60,9 %
Resistenz gegen zwei Mittel	5	21,7 %
Resistenz gegen drei Mittel	4	17,4 %

Tab. 5. Darstellung der Häufigkeit von Primärresistenz gegen ein oder mehrere Medikamente bezogen auf die Gesamtzahl primär-resistenter Fälle.

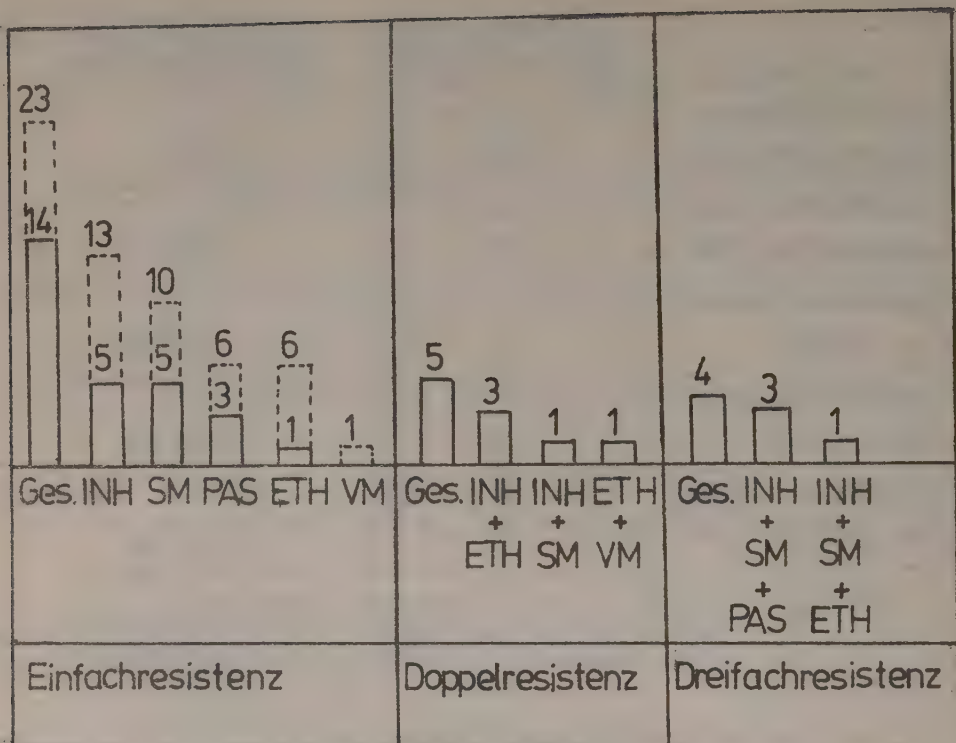


Abb. 3. Darstellung der Primärresistenz gegen die einzelnen Tuberkulostatika (gestrichelt: Gesamtresistenz).

Diese Darstellungen zeigen, daß die Werte für Primärresistenz im Zentralkrankenhaus Gauting nicht alarmierend hoch liegen. Mehr soll sie auch nicht tun, denn der kritische Betrachter könnte Einwände bringen: in nur sieben von 23 Fällen wurde ein zweiter oder dritter Resistenztest durchgeführt, die die Ergebnisse des ersten bestätigen konnten. In 16 Fällen konnte der Forderung nach einer Bestätigung durch mehrere Tests nicht nachgekommen werden. Nur 12 Patienten waren zum Zeitpunkt der Untersuchung stationär im Zentralkrankenhaus Gauting, bei 11 Patienten konnte also eine nachträgliche genaue Befragung nicht

mehr durchgeführt werden, einzige Informationsquellen waren die Krankengeschichten, die in der Frage der Vorbehandlung nicht immer exakte Auskunft gaben. Ende 1967 und während des Jahres 1968 wurden 203 Tuberkulosekranke behandelt, die ihr erstes Heilverfahren durchmachten. 14 Patienten davon (6,9 %), waren Träger primärresistenter Stämme. Im Jahr 1969 wurden bei 143 Patienten 9 primärresistente Stämme (6,3 %) isoliert, so daß von einer gering abnehmenden Tendenz gesprochen werden kann (Tab. 6.)

	1968		1969	
	Pat.zahl	%	Pat.zahl	%
Gesamtzahl der Tb-positiven Fälle	203	100%	143	100%
Gesamtzahl der Primärresistenzen	14	6,9%	9	6,3%

Tab. 6. Verhältnis der Gesamtzahl primärresistenter Fälle zur Gesamtzahl der erfaßten Tuberkulosefälle 1968 bzw. 1969.

Die Primärresistenz trat in allen Altersstufen auf.

Häufigkeitsgipfel zeigten sich besonders im dritten und vierten Lebensjahrzehnt (Tab. 7.)

Alter in Jahren	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60	61-70
Gesamtzahl der Primärresistenzen	3	6	6	3	4	1
Zahl der Primärresistenzen in %	13%	26,1%	26,1%	13 %	17,5%	4,3%

Tab. 7. Altersverteilung der primärresistenten Fälle bezogen auf die Gesamtzahl der primärresistenten Fälle.

Die Primärresistenz trat bei Männern und Frauen in der annähernd gleichen Häufigkeit auf (Tab. 8., 9.).

	Patientenzahl	Patientenzahl in%
Gesamtzahl der Tb-positiven Fälle	346	100 %
erkrankte Männer	288	83,2 %
davon primärresist.	19	5,5%
erkrankte Frauen	58	16,8%
davon primärresist.	4	1,2%

Tab. 8. Geschlechtsverteilung primärresistenter Fälle bezogen auf die Gesamtzahl der erfaßten Tuberkulosefälle.

	Patientenzahl	Patientenzahl in%
Tb - positive Männer	288	100 %
davon primärresist.	19	6,6 %
Tb-positive Frauen	58	100 %
davon primärresist.	4	6,9%

Tab. 9. Geschlechtsverteilung primärresistenter Fälle bezogen auf die Gesamtzahl tuberkuloseerkrankter Männer bzw. Frauen.

Daß es sich um keinen repräsentativen Querschnitt einer bestimmten Region (in diesem Fall Oberbayern) handelt, zeigt allein die Tatsache, daß sich unter den 23 Patienten mit primärer Resistenz 11 Ausländer befinden: fünf Italiener, zwei Jugoslawen, zwei Araber, ein Perser und ein Grieche. Dieser Anteil ist erheblich und läßt den Schluß zu, daß die Zahlen für Primärresistenz in Bayern niedriger liegen und kaum vier Prozent übersteigen dürften. Von 346 Patienten, die mit frisch erfaßter Tuberkulose aufgenommen wurden, waren 51 aus südlichen Ländern stammende Ausländer (Italiener, Jugoslawen, Griechen, Türken, Araber und Perser). 11 von ihnen trugen primärresistente Stämme, was, getrennt betrachtet, eine Primärresistenz von 21,6 % der Fälle bedeutet. Von den 295 Patienten mitteleuropäischen Ursprungs waren nur 12 Träger primärresistenter Stämme, was genau 4,05 % entspricht (s. Tab. 10., 11.).

JUNGHANS fand bei ausländischen Arbeitnehmern, der Häufigkeit nach geordnet Italiener, Jugoslawen, Türken, Griechen und Spanier, 14,3 % primäre Resistenzen bzw. "Initialresistenzen" : ebenfalls ein Wert, der erheblich über dem Durchschnitt, den wir gefunden haben, liegt. Das Gastarbeiterproblem muß also auch auf dem Gebiet der Tuberkulose als ernst angesehen werden, denn es ist allgemein bekannt, daß die Tuberkulosesituation in südlichen Ländern nicht den Stand Mitteleuropas erreicht hat. Der hohe Durchseuchungsgrad, mangelnde Hygiene, große Infektionsgefahr durch Späterfassung Tuberkulose-erkrankter, häufiger Gebrauch von Streptomycin als Antibiotikum, sind hierfür nur einige Gründe.

	Patientenzahl	Patientenzahl in%
Gesamtzahl der Tb-positiven Fälle	346	100 %
Gesamtzahl der Tb-pos. Inländer	295	85,3 %
davon primärresist.	12	3,4 %
Gesamtzahl der Tb-pos. Ausländer	51	14,8 %
davon primärresist.	11	3,2 %

Tab. 10. Vergleich der Häufigkeit von Primärresistenzen bei In- und Ausländern, bezogen auf die Gesamtzahl der erfaßten Tuberkulosefälle.

	Patientenzahl	Patientenzahl in%
Gesamtzahl der Tb-pos. Inländer	295	100 %
davon primärresist.	12	4 %
Gesamtzahl der Tb-pos. Ausländer	51	100 %
davon primärresist.	11	21,6 %

Tab. 11. Vergleich der Häufigkeit von Primärresistenz bei In- und Ausländern, bezogen auf die Zahl der primärresistenten Fälle bei In- bzw. Ausländern.

Der Krankheitsverlauf unterschied sich im Wesentlichen Dank einer guten Chemotherapie nicht oder kaum von dem der Tuberkulosen mit sensiblen Bakterien. Bis auf einen Fall, bei dem eine disziplinarische Entlassung notwendig war, und der zwei Jahre nach der Ersterfassung immer

noch Bakterien ausschied, erreichten alle Patienten schnell die Sputumkonversion. Bei zwei Patienten, die während der Untersuchung stationär im Zentralkrankenhaus Gauting lagen, fehlten noch negative Kulturen, mikroskopisch konnten jedoch keine Tuberkelbakterien mehr nachgewiesen werden.

Einige Fälle verdienen besondere Erwähnung: Bei einem Italiener, der anfangs eine Sensibilitätsminderung gegen INH aufwies, wurde unter Dosiserhöhung von 500 auf 800 mg INH täglich eine klinische Wirkung erzielt. Der ursächliche Zusammenhang muß offengelassen werden.

Bei zwei Patienten mit Mehrfach-Resistenzen wurde bis zum Eintreffen des ersten Resistenzbefundes keine zufriedenstellende Rückbildung erreicht. Eine sofortige Chemotherapieumstellung führte allerdings zu einer rapiden Sputumkonversion und guten Rückbildung.

Die Frage nach der Infektionsquelle konnte bei 23 Patienten mit Primärresistenz nur einmal mit Sicherheit beantwortet werden. Der Vater hatte seine Tochter angesteckt. Beide zeigten die gleiche dreifache Primärresistenz gegen INH, SM und PAS.

Bei einem Patienten, der, wie aus der Krankengeschichte hervorging, offensichtlich sehr krankheitsuneinsichtig war, entstand zusätzlich zu einer primären INH-Resistenz eine Sekundärresistenz gegen SM und vorübergehend gegen ETH.

Bei einem weiteren Patienten, der eine gesicherte primäre PAS-Resistenz zeigte, kann nur vermutet werden, daß

die INH- und SM-Resistenzen erworben wurden, möglicherweise handelte es sich um eine primäre Sensibilitätsminderung. Wahrscheinlich aber erfolgte die Tabletten-einnahme unregelmäßig.

3.2.3.2. Sekundärresistenz bei Erstheilverfahren

Bei 16 von 346 Patienten (4,65 %), die frisch an Tuberkulose erkrankt waren und anfangs sensible Keime ausgeschieden, entstand im Laufe des ersten Heilverfahrens eine Resistenz gegen ein oder mehrere Tuberkulostatika. Dazu kamen noch zwei Patienten, die vorher schon eine Primärresistenz aufwiesen, also insgesamt 18 Fälle (5,2%).

Bei sechs Patienten waren Unzulänglichkeiten der Vorbehandlungs-Therapie erkennbar. Frühere ambulante Monotherapie, Vorbehandlung mit nur zwei Medikamenten in Kombination und vorhergehende Streptomycin-Gaben als "Antibiotikumschutz" waren die Ursachen für die Resistenzentwicklung.

Bei den anderen 12 Patienten lagen je zwischen drei und neun Resistenzbestimmungen vor, so daß die Resistenzentwicklung verfolgt werden konnte. Es zeigte sich, daß die Sensibilitätsminderungen zum Teil nur vorübergehend auftraten, und nach Absetzen des Medikamentes der Stamm wieder sensibel wurde. In einigen Fällen handelte es sich um sehr krankheitsuneinsichtige Patienten, einige Tuberkulosen verliefen sehr schwer und hartnäckig, und nicht immer wurde die optimale Chemotherapie angewendet. In drei Fällen kam es zu weitgehenden Verschlechterungen des Krankheitsbildes, zweimal zum Exitus. Bis auf wenige,

die während der Untersuchung noch stationär waren, konnten die übrigen zur Sputumkonversion gelangen und entlassen werden.

Es lag hier zum Teil eine "alte Schuld" vor, Hypotheken aus Zeiten minderer Möglichkeiten aber auch minderer Kenntnisse.

Bei acht Patienten (2,3 %) entwickelte sich eine Resistenz gegen ein Tuberkulosemittel, am häufigsten gegen INH.

Zwei Patienten wurden gegen SM und einer gegen ETH resistent (s. Tab. 12. und 13.).

Eine Zweifachresistenz entwickelte sich in fünf Fällen.

Drei davon gegen INH und SM, je eine weitere gegen INH und ETH bzw. SM und ETH.

Bei vier Patienten entstand eine Resistenz gegen vier Tuberkulostatika, bei allen davon gegen INH und SM, hinzu kamen ETH und EMB, EMB und RMP, PAS und CS, sowie EMB und CS.

Ein Patient entwickelte gegen fünf Tuberkulosemittel resistente Tuberkelbakterien (INH, SM, ETH, EMB und CS).

Insgesamt entstand bei 14 Patienten gegen INH eine Resistenz; bei 11 gegen SM, bei fünf gegen ETH, bei vier Patienten gegen EMB, bei drei gegen CS und bei je einem gegen PAS und RMP.

Wir kennen die Gründe der Resistenzentwicklung nicht vollständig. Die vordergründigen Anlässe wie Fehlbehandlung, unregelmäßige Tabletteneinnahme, weitere Folgen bereits bestehender Resistenzen, befriedigen nicht in jedem Fall. Es gibt mit Sicherheit noch nicht erfaßte Wirtsabhängigkeiten; möglicherweise auch quantitative und qualitative Erregerabhängigkeiten.

	Patientenzahl	Patientenzahl in %
Gesamtzahl der Tb-positiven Fälle	346	100 %
Gesamtzahl sekundärresistenter Fälle	18	5,2 %
Resistenz gegen ein Mittel	8	2,3 %
Resistenz gegen zwei Mittel	5	1,45 %
Resistenz gegen vier Mittel	4	1,15 %
Resistenz gegen fünf Mittel	1	0,3 %

Tab. 12. Darstellung der Häufigkeit von Sekundärresistenz gegen ein oder mehrere Medikamente bezogen auf die Gesamtzahl der erfaßten Tuberkulosefälle.

	Patientenzahl	Patientenzahl in %
Gesamtzahl sekundärresistenter Fälle	18	100 %
Resistenz gegen ein Mittel	8	44,4 %
Resistenz gegen zwei Mittel	5	27,8 %
Resistenz gegen vier Mittel	4	22,2 %
Resistenz gegen fünf Mittel	1	5,6 %

Tab. 13. Darstellung der Häufigkeit von Sekundärresistenz bezogen auf die Gesamtzahl sekundärres. Fälle.

Die gegenwärtige Schulmeinung zur Resistenzentstehung ist als Arbeitshypothese aufzufassen. Es ist ja auch mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, daß es "Wildresistenzen" gibt, bei denen die Induktion durch Medikamentengabe bei irgendeinem vorausgegangenen Wirt nicht anzunehmen ist.

3.2.3.3. Vorkommen von Primärresistenz in den Jahren 1970/71

R. HINKMANN berichtet im Rahmen einer Häufigkeitsstudie über die primäre und sekundäre Resistenz bei Tuberkulose. Von 704 Patienten, die ohne Vorbehandlung zur stationären Aufnahme kamen, wiesen 69, das sind 9,8 %, eine initiale Resistenz gegen ein oder mehrere Medikamente auf.

49 Patienten (6,9 %) waren gegen ein Tuberkulosemittel resistent, 13 Patienten (1,9 %) gegen zwei und 7 Patienten (1,0 %) gegen drei Mittel.

18 Patienten waren allein gegen INH, 19 Patienten allein gegen SM resistent. Fünf Patienten zeigten eine Monoresistenz gegen ETH, drei gegen RFP und je zwei gegen PAS bzw. VM.

Insgesamt überwog auch hier die INH-Resistenz mit 36 Fällen, eine Resistenz gegen SM trat in 31 Fällen auf.

Die Autorin folgert aus den Ergebnissen, daß

1. die Häufigkeit der Mehrfachresistenzen auch bei Erstbehandlungen nicht gering ist;
2. die Häufigkeit der primären Resistenz gegenüber INH und SM eindeutig überwiegen und sich ungefähr die Waage halten.

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1. Häufigkeit primärresistenter Fälle in anderen Ländern der Erde

Die Primärresistenz stellt ein epidemiologisches Problem dar. Kenntnisse der primären Resistenzverhältnisse sind eine Basis für unser therapeutisches Handeln.

BOGEN (1959) hat mehr als 50 veröffentlichte Statistiken der ganzen Welt bis 1958 gesammelt. Sie umfassen etwa 17.000 Fälle. Der erhaltene Prozentsatz für Primärresistenz schwankt zwischen zwei und drei Prozent für jedes der drei klassischen Tuberkulostatika. Da aber eine gewisse Anzahl dieser Stämme gegenüber zwei oder drei Mitteln resistent sind, kann man aus diesen Statistiken annehmen, daß die globale Frequenz von Primärresistenz kaum mehr als fünf bis sechs Prozent übertrifft.

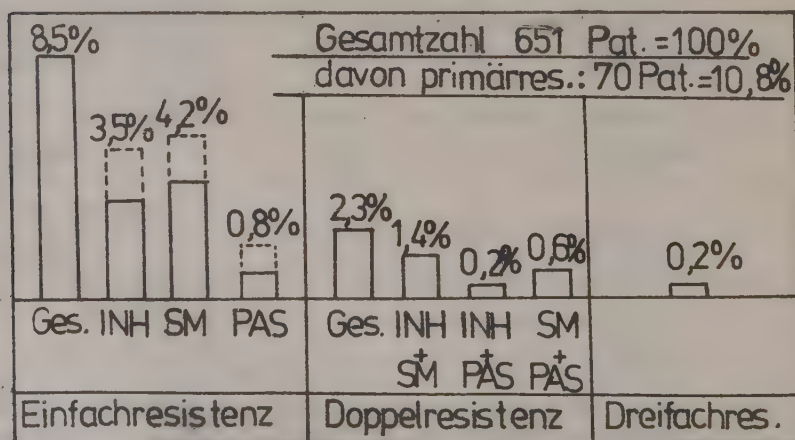


Abb. 4. Primäre Resistenz und Empfindlichkeit von Tuberkelbakterien nach einer Übersicht der INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS aus 21 Ländern 1964.

Eine Untersuchung der "INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS", die in 72 Behandlungszentren in 17 verschiedenen Ländern durchgeführt wurde (RIST und CROFTON, 1959) umfaßt 1415 nicht behandelte Tuberkulosekranke mit Bakterienausscheidung. 6,5 % der Stämme waren gegen ein Tuberkulostatikum, 1,5 % gegen zwei Mittel resistent. 3 % waren gegen INH, 3,7 % gegen SM und 1,4 % gegen PAS resistent.

Seit dieser Zeit schien sich die Häufigkeit der Primärresistenz in unterschiedlichem Milieu zu erhöhen.

WALTER stellte 1966 fest, daß nach neueren Untersuchungen die Zahl der primärresistenten Tuberkuloseerkrankungen in Deutschland bei 10 % liegt (RADENBACH), in der Schweiz bei 12,4 % (ARNOLD), in England bei 4,8 bis 11,1 %, in den USA bei 4 bis 11 % (HOBBY), in Frankreich bei 9,8 % (CANETTI), nach einer Übersicht der "INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS" aus 21 Ländern durchschnittlich bei 10,8 %, wobei im Vergleich zu 1960 die Zahl der primärresistenten Tuberkulosen von 6,5 auf 10,8 %, also um 66 % zugenommen haben soll. Bei 2,3 % fand man eine Zweifach-Resistenz, ein einziger Stamm zeigte eine Dreifach-Resistenz. 5,2 % der Fälle waren gegen INH, 6,3 % gegen SM und 1,7 % gegen PAS resistent. (Siehe Abb. 4.)

Nachfolgend sind in alphabetischer Reihenfolge alle literarischen Veröffentlichungen über Untersuchungen der Primärresistenz aufgeführt:

4.1.1. Afrika:

Eine Reihe von Nachforschungen die PEPYS in Zusammenarbeit mit dem MEDICAL RESEARCH COUNCIL 1960 in Ostafrika bei 570 Kranken durchführte, fand man im Durchschnitt 10 % Primärresistenz gegen INH, 7 % gegen PAS, 3,7 % gegen INH und PAS gleichzeitig, also 20,7%. Einzeln betrachtet gab es große lokale Unterschiede, z.B. in Nairobi 6 % Primärresistenz gegen INH, in Kongwa jedoch 27 %. Allgemein schwankten die Durchschnittswerte der Primärresistenz zwischen 0 und 16 % für INH und 0 und 12,9 % für PAS. In den Jahren 1959 bis 1960 fand SHORT 1961 bei 242 Kranken nur 8,7 % Resistenz gegen INH, 2,1 % gegen SM und 1,1 % gegen PAS. Von 1960 bis 1961 stellte das EAST AFRICAN / BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL 1963 unter 558 Ersterkrankten 10,9 % Resistenz gegen INH fest. Zur gleichen Zeit fand ROELSGAARD unter 32 Kranken in Kenia 7 INH-resistente Stämme, das sind 21 %. In Westafrika (Ghana) fand man 1958 unter 343 Stämmen 15,4 % Primärresistenz (9,1 % gegen INH, 8,5 % gegen SM und 5,5 % gegen PAS). In Marokko stellten LE HIR u.a. bei 184 Kranken, die sicher nie zuvor behandelt worden waren, allein 16 % Primärresistenz gegenüber INH fest.

4.1.2. Belgien:

VERBIST und GYSELEN legten bei 744 Patienten mit

Lungentuberkulose Resistenzbestimmungen nach der Methode der "INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS" an. Die Primärresistenz nahm von 1959 mit 23 % über 13 % und 14 %, 1960 und 1961 auf 1 % im Jahre 1962 ab. In den gleichen Jahren betrug die Häufigkeit der Gesamtresistenz nach 1 bis 6 Monaten tuberkulostatischer Behandlung 30, 16, 21, bzw. 8 %, nach mehr als 6 Monaten tuberkulostatischer Behandlung 75, 57, 62, bzw. 63 %. Die Primärresistenz trat gegenüber Streptomycin häufiger auf, als gegen Isoniacid. Die INH-Resistenz war häufiger sekundär als primär.

4.1.3. Brasilien:

FRAGA u.a. beobachteten 1960 an 143 Fällen 16 % Primärresistenz, und ein Jahr später mit präziseren Meßtechniken 10 % Primärresistenz, wiederum an 143 Fällen.

4.1.4. Chile:

ORREGO-PUELMA u.a. fanden unter 92 aus der Lunge stammenden Tuberkelbakterien 15 % Primärresistenz, außerdem bei 20 Fällen von tuberkulöser Meningitis 25 % Primärresistenz.

4.1.5. China:

WU fand 1958 4,3 % Primärresistenz, MOODIE in Hongkong 12 %.

4.1.6. Deutschland:

MEISSNER erhielt von 1956 bis 1959 1233 Kulturen und fand dabei nur 34 Stämme mit Primärresistenz, das bedeutet 2,7 % (1,1 % gegen 10 mcg SM, 0,7 % gegen 1 mcg INH und 0,5 % gegen 1 mcg PAS). 6 von diesen Stämmen, also 0,5 % waren gegen mehrere Antituberkulotika

resistent. Die Ergebnisse zeigten sich im Lauf der Jahre als ziemlich beständig:

Jahre	1957	1958	1959
Primärresistenz gegen INH	0,7%	0,7%	0%
Primärresistenz gegen SM	0,6%	0,8%	2,4%
Primärresistenz gegen PAS	0,7%	0,5%	0%

Tab. 14. Häufigkeit der Primärresistenz in den Jahren 1957 bis 1959, nach MEISSNER.

BARTMANN erhielt 1957 in Berlin unter 129 Stämmen 4,7 % Primärresistenz.

KÖHLER und FRENZEL gaben einen Prozentsatz von 9 % an bei 294 beobachteten Fällen in Leipzig zwischen 1954 und 1959.

LYDTIN fand in München 1957 bis 1958 unter 137 Fällen 2,9 % Primärresistenz.

SCHRÖDER fügte 1967 eine Untersuchung über die Primärresistenz bei Chemotherapeutika der zweiten Reihe hinzu. Unter 538 Stämmen von 280 Patienten, die vorher nicht mit entsprechenden Mitteln behandelt worden waren, wurde eine Primärresistenz gegenüber CS in 7,7 % von 116 Stämmen, gegen ETH in 3 % von 131 Stämmen, gegen VM in 4,6 % von 194 Stämmen beobachtet. Gegen Kanamycin war keiner von 97 Stämmen resistent. Da zwischen INH, ETH, Thiocharlid Kreuzresistenzen bekannt sind, empfiehlt der Autor in jedem Fall vor der Behandlung mit diesen Mitteln Resistenzbestimmungen durchzuführen.

KOLLMEIER u.a. führten eine Untersuchung speziell für Capreomycin durch. Dabei wurde die Empfindlichkeit

der Tuberkelbakterien bei 13 Kranken bestimmt. Alle Sputen waren vor Einsatz des CM gewonnen. Soweit bekannt war, waren die Kranken vorher noch nie mit Vio-mycin und Kanamycin behandelt worden (Kreuzresistenz). Die Keime waren in 8 Fällen sensibel, in 4 Fällen vermindert empfindlich und einmal resistent. 11 Mal lagen die Hemmwerte im LÜWENSTEIN-JENSEN-Medium unter, einmal über 10 mcg/ml (Forschungsinstitut Borstel).

4.1.7. England:

Das BRITISH MEDICAL RESEARCH COUNCIL führte zwei repräsentative Untersuchungen über die Primärresistenz in Großbritannien durch, die erste 1955 bis 1956 von 80 Lungenkrankenhäusern, die zweite 1963 von 125 Kliniken. Beide Untersuchungen bezogen sich auf Patienten mit frisch diagnostizierter, vorher unbehandelter, aktiver Lungentuberkulose mit Bakterienausscheidung. In beiden Untersuchungen war die Resistenzbestimmungsmethode die gleiche, so daß die Ergebnisse durchaus vergleichbar sind. Untenstehende Tabelle zeigt die Häufigkeit der Primärresistenz bei diesen beiden Untersuchungen.

Jahr	Zahl der unters. Kranken	Patienten mit positiven Kulturen		Resistenz gegen											
				1 Medikament		2 Medikamente		3 Medikamente		Isoniazid		Streptomycin		PAS	
		Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
1955-1956	930	43	4.5	35	4.0	4	0.4	1	0.1	6	0.6	21	2.2	22	2.5
1963	759	29	3.8	22	2.9	5	0.7	2	0.3	10	1.3	21	2.8	7	0.9

Tab. 15. Vergleich der Häufigkeit primärer Resistenz auf Grund von zwei umfassenden Untersuchungen in Großbritannien (nach FCX, Changing Concepts in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis, Am.Rev.Resp.Dis. 37, 767 - 790). 1968 Aus URBANZIK, Fortschr. Med. 83, 314 - 318. 1970

In der ersten Untersuchung lag der Gesamtdurchschnitt der Resistenzen gegen ein oder mehrere Mittel bei 4,5 %, in der zweiten bei 3,8 %, so daß man in dieser siebenjährigen Periode nicht von einem Anstieg der Primärresistenz sprechen kann. Ferner war in beiden Untersuchungen der größte Teil, nämlich 4 und 2,9 % gegen ein Mittel primärresistent. Eine dreifache Resistenz war selten und kam nur in 0,1 bzw. 0,3 % der Fälle vor. Daraus schließt FOX für England erstens, daß die Primärresistenz, nicht wie von vielen befürchtet, ein zunehmendes Problem darstellt, zweitens, daß der Gesamtprozentsatz der primären Resistenz gering ist, und drittens, daß der größte Teil nur gegen ein Mittel resistent ist.

Zwischen diesen beiden Arbeiten lagen jedoch einige Untersuchungen, die nicht ignoriert werden dürfen, zumal sie im Ergebnis nur zum Teil mit jenen übereinstimmen.

RIST und CROFTON fanden 1959 4,6 % Primärresistenzen. 1960 veröffentlichte das PUBLIC HEALTH LABORATORY SERVICE eine Statistik über 1338 Bakterienstämme: 1 % war gegen INH, 2,1 % gegen SM, 1 % gegen PAS und 0,7 % gegen mehrere Medikamente resistent.

1963 fand die BRITISH TUBERCULOSIS ASSOCIATION eine Häufigkeit von 11,1 % Primärresistenz unter 171 Stämmen, davon 8,8 % gegen ein, 2,4 % gegen zwei oder drei Tuberkulostatika, also das Doppelte von FOX 1957, bzw. 1963. Die von FOX gezogenen Schlüsse können bei diesem Ergebnis nicht geltend gemacht werden.

4.1.8. Finnland:

AHO u.a. fanden 1962 unter 118 Kranken 14 Primärresistenzen, 12 davon Mehrfach-Resistenzen. Das entspricht einem Prozentsatz von 11,8 %.

4.1.9. Frankreich:

THIBIER, CANETTI UND GROSSET, die 1958 den Tuberkuloseverlauf bei Studenten untersuchten, fanden sieben resistente Stämme bei 66 nicht vorbehandelten Kranken, d.h. 10,5 % Primärresistenz. 1959 waren es 10 Stämme auf 57 Patienten, d. h. 17,5 %, 1960 neun Stämme auf 58 Kranke (15 %), 1961 sieben Stämme auf 50 Patienten (14 %), 1962 sechs auf 64 Kranke (9%) und 1963 zehn resistente Stämme auf 62 nicht vorbehandelte Patienten (16,2 %).

KREIS untersuchte die Entwicklung der Häufigkeit der Primärresistenz bei Erwachsenen im Krankenhaus Laennec in Paris von 1954 bis 1962. 1954 bis 1957 fand die Untersuchung auf flüssigem, seit 1957 auf festem Nährboden statt. Resistenzkriterien waren dabei Wachstum bei 0,1 mcg INH, 2 oder 6 mcg SM und 0,25 oder 0,5 mcg PAS pro Milliliter.

Von 1482 Kranken, die nicht vorbehandelt waren, wurden 76 resistente Stämme, d.h. 5,1 %, gefunden. Die Primärresistenz gegen SM war beständig die häufigste, es folgte INH, insgesamt 21 Stämme zeigten mehrfache Resistenzen. Bei 33 von den 76 Stämmen handelte es sich um geringgradige Resistenzen.

Jahre	1954-57	1958	1959	1960	1961	1962
Gesamtzahl der Tb-positiven Fälle	707	160	181	184	131	119
INH-Primärresistenz	2%	3,7%	3,3%	0,5%	1,5%	1,7%
SM-Primärresistenz	36%	5%	3,3%	2,7%	2,9%	2,5%
PAS-Primärresistenz	1,6%	0%	2 %	0%	0 %	0 %
Primärresistenz in%	5,1%	6,8%	5,5%	3,2%	4,5%	4,2%

Tab. 16. Häufigkeit der Primärresistenz im Krankenhaus Laennec, Paris, in den Jahren 1954 bis 1962 nach KREIS.

Im Zeitraum von neun Jahren hat sich die Häufigkeit der Primärresistenz nur geringfügig nach unten und oben geändert.

KREIS schloß daraus, daß nur konsequente Tuberkulosebehandlung und -bekämpfung die Zahl der primärresistenten Fälle niedrig halten kann. Wann auch in den meisten Ländern primärresistente Fälle relativ selten sind, sollte doch vor Beginn jeder Chemotherapie, auch bei bisher unbehandelten, eine Resistenzbestimmung durchgeführt werden. Bis zum Vorliegen des Ergebnisses sei es zweckmäßig mit einer Dreierkombination zu behandeln, um das Auftreten weiterer Resistenzen zu verzögern.

BERNARD u.a. untersuchten im Krankenhaus Laennec

die Häufigkeit der primären Resistenz und fanden einen durchschnittlichen Wert von 5 %. Dieser Wert liegt von 1957 bis 1962 ziemlich unverändert. Wie aus der Tabelle ersichtlich, war die Resistenz gegen SM etwas häufiger als die gegen INH. In sieben von 46 Fällen handelte es sich um Zweifach- oder Dreifach-Resistenz. Die primäre Resistenz war am häufigsten in der Gruppe der jüngsten Kranken. Die meisten Kranken wurden unter einer Therapie mit drei Medikamenten, die nach den jeweiligen Resistenzverhältnissen ausgewählt wurden, geheilt.

VIALIER und ROCHER fanden zwischen 1957 und 1960 unter 68 isolierten Stämmen tuberkulosekranker Frauen neun resistente Stämme, das sind 13 %. Zwischen 1960 und 1963 variierten die Zahlen von 10,7 bis 5 % bei insgesamt 211 Fällen.

MOREL u.a. veröffentlichte 1964 in Paris eine weitere Untersuchung. In den Jahren 1955 bis 1962 waren gegenüber 10 mcg SM, 0,35 mcg INH und 1 mcg PAS / ml HERROLDS-Nährböden bei der indirekten Resistenzbestimmung von 327 untersuchten Stämmen 19 % resistent. 12,2 % waren gegen ein, 4,6 % gegen zwei und 2,1 % gegen drei Tuberkulostatika resistent. Gegen INH waren 1955 bis 1957 5,5 %, 1958 bis 1960 8,5 %, 1961 bis 1962 8,2 %, gegen SM 1955 bis 1960 16,9 %, 1961 bis 1962 4,2 %, und gegen PAS 1951 bis 1960 7,5 %, 1961 bis 1962 2,7 % der untersuchten Stämme resistent.

BENDA u.a. beobachteten von Jahr zu Jahr eine Zunahme der Primärresistenz gegenüber INH von 0,8 % 1957 bis 6,8 % 1960. Zahlreiche weitere Arbeiten

wurden in Frankreich veröffentlicht, deren Aussage-
wert unterschiedlich ist. Meist liegen diese Zahlen
um 10 %, einige höher, die meisten jedoch niedriger.
PREGOWSKI und CESARZ fanden, daß von 1960 bis 1963
die Häufigkeit des Vorliegens einer Primärresistenz
von 23 % über 13, 18 auf 8 % abnahm, die einer Se-
kundärresistenz von 69 % über 68, 63,5 auf 30,8 %
abnahm. Von 20 Patienten mit primärresistenten Bak-
terien wurde nach drei Monaten Behandlung bei 80 %,
nach sechs Monaten bei 90 % eine Sputumkonversion
kulturell nachgewiesen. Die röntgenologischen Er-
gebnisse waren nicht so günstig. Seit 1962 wurden bei
Resistenz gegen die klassischen Tuberkulostatika
Mittel der zweiten Reihe wie ETH, PZA und CS einge-
setzt. Kritische Konzentrationen bei der Resistenz-
bestimmung waren 2 mcg SM, 0,1 bis 0,2 mcg INH und
1 mcg PAS / ml.

FUECH u.a. behandelten von Januar 1960 bis August
1964 129 Studenten wegen Lungentuberkulose. Bei 22 %
bestand eine Resistenz gegen ein oder zwei Tuberkulose-
heilmittel. Eine primäre Mehrfach-Resistenz bestand
bei 3,5 %. Eine Resistenz gegen INH kam in 10 % der
Fälle vor, gegen SM in 15,5 %, gegen PAS in 0,7 %
und gegen ETH in 2 %. Die hohe Zahl ist vielleicht erklär-
lich mit der Jugend der Patienten, außerdem durch die
vielen Infektionsmöglichkeiten der Medizinstudenten
und dem Anteil der Studenten aus Afrika. Der Zeitpunkt
der Erstinfektion war in fast allen Fällen bekannt,
und die Infektionsquelle war fast immer feststellbar.

Die primäre INH- und Mehrfach-Resistenz trat besonders häufig bei Medizinstudenten und Studenten aus Afrika auf.

ROCHER und VIALIER fanden in einer Untersuchung, daß die Primärresistenz gegenüber INH sich als die weitaus häufigste erwies. Sie beschrieben 106 Tuberkulosefälle von 1957 bis 1963 ohne jede vorhergehende antibakterielle Therapie. Die Prognose erwies sich auf lange Sicht meist günstig, besonders, wenn die Primärresistenz schnell erkannt worden war.

1963 bis 1964 fand die französische Zentralstelle zur Erfassung der Primärresistenz (CANETTI, KREIS, THIBIER und GROSSET) auf 2144 nicht vorbehandelte Tuberkulosefälle, die aus verschiedenen Regionen Frankreichs stammten, 211 resistente Stämme, das bedeutet 9,8 %. 4,6 % waren gegen INH, 2,2 % gegen PAS und 7,6 % gegen SM resistent. In 6,4 % der Fälle bestand eine Resistenz gegen ein Medikament, in 2,4 % gegen zwei, und in 1,1 % gegen drei Tuberkulostatika. 45 % aller resistenten Stämme waren allein gegen SM resistent, meist sehr hochgradig, während gegen INH niedrigere Resistenzen bestanden.

Eine fortgesetzte Untersuchungsreihe der Zentralstelle zur Erfassung der Primärresistenz wurde 1967 veröffentlicht. Aus über ganz Frankreich verteilten Krankenhäusern wurden 3004 Kulturen neu aufgenommener, bisher unbekannter Kranker der Zentralstelle eingesendet. Resistenz gegen ein oder mehrere Tuberkulostatika der ersten Reihe fand sich in 10,2 %, während es bei der

vorhergehenden Untersuchung 9,8 % waren (s.o.). -
Gegen SM waren 8,1 %, gegen INH 4 %, gegen PAS
1,5 %, gegen ETH 1,1 %, gegen zwei Medikamente 2 %,
gegen drei 0,7 % primärresistent. Die SM-Resistenz
trat häufiger isoliert, die INH-Resistenz dagegen
kombiniert auf. Auffällig war die große Zahl der kom-
binierten INH- und ETH-Resistenz. Resistenzkriterien
waren 0,2 mcg INH, 4 mcg SM und 0,5 mcg PAS / ml.

4.1.10. Griechenland:

STEPHANOPOULOS beobachtete zwischen 1957 und 1961
14 Primärresistenzen unter 271 Fällen, das sind 7,6 %.
3,8 % davon waren Mehrfach-Resistenzen. 3,7 % waren
gegen INH, 5 % gegen SM, 2,6 % gegen PAS resistent.
TSOUGRANIS fügte 1967 eine weitere Untersuchung dazu.
Von 675 Tuberkulosekranken, die erstmals mit Tuberku-
lostatika behandelt wurden, ließen sich bei 123 Pa-
tienten primäre Resistenzen gegen ein, zwei oder
drei Medikamente der ersten Reihe nachweisen. 27 Stämme
waren gegen INH resistent, 18 gegen SM, zwei gegen PAS,
66 gegen INH und SM, 7 gegen INH, SM und PAS, einer
gegen SM und PAS und zwei gegen INH und PAS. Der Ver-
lauf war bei 30 % dieser Fälle ungünstig. Die Resistenz
trat am stärksten im sechsten Lebensjahrzehnt, es
folgte das dritte Lebensjahrzehnt.

4.1.11. Indien:

In Madras fand das "TUBERCULOSIS CHEMOTHERAPY CENTER"
in zwei Untersuchungen folgende Ergebnisse: zunächst
1959 bei 185 Kranken 3,4 % Primärresistenz gegen INH ,

1,7 % gegen SM, dann 1960 unter 338 Kranken 5,9 % Primärresistenz gegen INH und 2,1 % gegen SM, 0,9 % gegen zwei Medikamente. In Neu Dehli fand SIKAND unter 100 Kranken allein 14 % INH resistente Stämme, in Madanapolle unter 441 nur 13 %.

4.1.12. Italien:

1960 und 1961 wurden 11 % (ZORINI), 12 % (L'ELTORE) und 13,4 % (LUCCHESI) Primärresistenz beobachtet. DADDI fand unter 208 getesteten Stämmen von 1957 bis 1963 sinkende Prozentsätze von 14,5 % auf 5,5 %. Auch LUCCHESI stellte zwischen 1961 und 1963 eine Abnahme der Primärresistenz von 13 % über 7 auf 5,8 % fest.

4.1.13. Japan:

IVASAKI fand 1967 unter 778 Fällen 11,9 % Primärresistenz. 7,8 % davon waren gegen ein, 4,1 % gegen mehrere Medikamente resistent. Resistenzkriterien waren 1 mcg INH, 10 mcg SM und 1 mcg PAS / ml. OMURA fand 7,4 % Primärresistenz 1962. 5,4 % waren gegen 10 mcg SM resistent, 2,7 % gegen 0,5 mcg INH und 0,7 % gegen 10 mcg PAS / ml. OSHATO gab von 838 Kranken zwischen 1955 und 1963 109 primärresistente Stämme an, was 13 % entspricht. Die Resistenz gegenüber INH war dreimal so häufig wie gegen SM und PAS, vor allem bei jüngeren Kranken.

4.1.14. Jugoslawien:

Von 1958 bis 1960 schwankte die Häufigkeit der Pri-

märresistenz nach NEUBAUER zwischen 10 und 11 Prozent. SERDAREVIC veröffentlichte 1966 ein weiteres Untersuchungsergebnis. Bei 833 Kranken wurden 96(11,5%) Fälle primärer Resistenz gegenüber ein, zwei oder drei Tuberkulostatika festgestellt. Die SM-Resistenz war mit 52 Fällen am häufigsten(6,2%).Gegen INH waren 14(1,7%) Fälle resistent, gegen PAS einer, gegen SM und INH 21(2,5%) gegen SM, INH und PAS 8 Fälle. 35 Kranke waren unter 25 Jahre, 61 darüber. In den letzten drei Jahren war die Häufigkeit der Primärresistenz ungefähr gleich geblieben.

4.1.15.Niederlande:

MULDER fand bei 937 Kranken 1963 108 mehr oder weniger hohe Resistenzen gegen ein, zwei oder drei Mittel, das sind 11 %. Eine primäre Resistenz wurde bei sieben, also in 0,8 % der untersuchten Fälle gefunden. Diese Kranken konnten mit gutem Erfolg durch die Kombination INH, SM und PAS behandelt werden. Primärresistente Fälle reagierten wesentlich günstiger auf diese Medikamentenkombination als Fälle, bei denen sich die Resistenz erst im Laufe des Keilverfahrens entwickelte.

4.1.16.Österreich:

DISSMANN und IGLAUER beobachteten im Gegensatz zu anderen Autoren eine Zunahme der Primärresistenz von 3 % 1955 über 4 % 1956 und 7 % 1957 bis auf 9 % 1958. Im Zeitraum von 1955 bis 1964 stellte SIGHART in 10,5 % der Fälle eine primäre Resistenz der Tuberkel-

bakterien fest. 1965 bis 1967 waren nur noch 5,6 % primärresistent. Im Allgemeinen rechnet er in Mitteleuropa mit etwa 5 bis 10 % primärresistenter Tuberkulosen gegen eines der Hauptmedikamente. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit der Dreierkombination.

4.1.17. Polen:

HORNUNG u.a. untersuchte 941 Tuberkulosekranke, bei denen keine antituberkulöse Behandlung durchgeführt worden war. Als Resistenzkriterien nahm er 1 mcg INH, 3 mcg SM und 1 mcg PAS / ml. Die Patienten wurden nach Regionen geteilt. Bei 733 Patienten trat die Resistenz in 4,8 % auf, bei 209 in 22,9 %. Diese Unterschiede sind schwer verständlich, sie könnten eventuell mit unterschiedlichen Techniken erklärt werden. In der ersten Gruppe betrug die Resistenz gegen INH 4 %, gegen SM 2,4 % und gegen PAS 0,7 %, in der zweiten Gruppe waren die Prozentsätze entsprechend 11,5 %, 12,4 % und 4,8 %. Diese Angaben stammen aus den Jahren 1956 bis 1960, weitere Untersuchungen ergaben keine Zunahme, eher eine Abnahme der Primärresistenz.

ZIERSKI verwendete bei seinen Resistenzbestimmungen die indirekte Methode, Resistenzkriterien waren 0,1 mcg INH, 3 bis 4 mcg SM und 1,2 mcg PAS / ml.

1959 fand er 6,1 %, das sind 65 nicht behandelte Patienten, 1960 10,3 % (68 Patienten) und 1961 18,3 % (104 Patienten) Primärresistenz. Die meisten

waren gegenüber INH resistent, nur vier Stämme gegen PAS. In 73,3 % der Fälle ergab eine korrekte Behandlung gute Ergebnisse.

BUJIKO u.a. fand bei seiner Untersuchung in 28,8 % eine Sensibilitätsminderung, die jedoch nicht von größerer Bedeutung war. Primärresistenzen traten auf gegen INH in 6,1 %, gegen SM in 10,3 % und gegen PAS in 3 %. Der Autor betonte, daß die totale INH-Resistenz bei der Behandlung der Tuberkulose sehr gefährlich sein kann.

KOWALCZYK führte bei 390 Patienten, die vorher nie mit VM, ETH, bzw. CS behandelt worden waren entsprechende Sensibilitätsbestimmungen durch. Er teilte das Patientenmaterial in drei Gruppen. In der ersten Gruppe waren 283 Patienten, die weder VM, noch EM erhielten: vier waren gegen VM resistent (1,4 %). In der zweiten Gruppe befanden sich 215 Patienten, die nie vorher CS erhalten hatten: nur in einem Fall (0,45 %) fand sich eine Resistenz. In der dritten Gruppe waren 219 Patienten, die noch nie ETH und TSC erhalten hatten: 15 Fälle (6,8 %) waren gegen ETH resistent.

ZIERSKI veröffentlichte 1966 die Auswertungen von 475 Patienten. 13,2 % der Patienten zeigten eine primäre Resistenz, davon 9,3 gegenüber einem, 3,1 % gegenüber zwei und 0,8 % gegenüber allen drei Medikamenten. Die INH-Resistenz zeigte sich in 8,2 % der Fälle, die SM-Resistenz in 8,6 % und die PAS-Resistenz in 1,3 %. Bei allen Patienten konnte die

Sputumkonversion innerhalb von 12 Monaten erreicht werden.

POLONCZYK untersuchte von 1957 bis 1964 462 Stämme auf LÖWENSTEIN-JENSEN-Nährböden. Resistenzkriterien waren 0,1 mcg INH, 4,0 mcg SM und 1,0 mcg PAS /ml. Von 1957 bis 1960 lag die Primärresistenz bei 3,9 %, von 1961 bis 1964 war die Durchschnittszahl 6,3 %. Chronologisch waren die Werte von 1957 an: 1,5 %, 1,7 %, 4,2 %, 1,6 %, 6,2 %, 5,2 %, 7,7 % und 6,2 %.

4.1.18. Rußland:

PUTCHKOV u.a. untersuchte 1964 die Primärresistenz der Tuberkelbakterien gegen INH und SM nach der Preis'schen Methode (Resistenzbestimmung auf Blutagar), sowie nach der direkten Methode auf Nährböden nach Petraghiani bei 106 neuerfaßten Kranken mit Lungentuberkulose. Bei 5 % wurde eine Resistenz gegen SM, bei 2 % gegen INH und bei 1 % gegen SM und INH festgestellt. Die Mehrzahl dieser Kranken stammte aus der städtischen Bevölkerung.

4.1.19. Schweden:

LIND gibt 5,6 % Primärresistenzen an bei 179 untersuchten Stämmen im Jahr 1959. 1,1 % waren gegen INH, 1,1 % gegen SM, 2,3 % gegen PAS und 1,1 % gegen zwei Medikamente primärresistent.

4.1.20. Schweiz:

ARNOLD u.a. entdeckte unter 1071 gesammelten Stämmen 1962 34 Primärresistenzen, das sind 3,1 %.

4.1.21. Tschechoslowakei:

In den Jahren 1961 bis 1963 fand SULA schwankende Prozentsätze von 2,5 bis 3,5 % Primärresistenz. KREPALA untersuchte 1956 bis 1962 314 Patienten, die neu an Tuberkulose erkrankt waren. 23 Patienten waren von resistenten Mykobakterien infiziert (7,3%), obwohl keiner dieser Patienten jemals vorher mit Chemotherapeutika behandelt worden war. Am häufigsten waren die primärresistenten Fälle zwischen dem 11. und 15. Lebensjahr. Resistenz gegenüber einem Mittel bestand in 17 Fällen (14 SM, 2 INH, 1 PAS) (5,4%). Dreimal bestand eine Resistenz gegenüber zwei Medikamenten (SM und PAS), einmal gegen alle drei Medikamente. Zehn der 23 Stämme wurden gleichzeitig in einem anderen Laboratorium ausgewertet, und es ergab sich eine Übereinstimmung der Ergebnisse.

4.1.22. Türkei:

ÖGER und ERELGIN stellten zwischen 1961 und 1967 540 Patienten mit offener Lungentuberkulose fest. 122 davon waren resistent gegen ein oder mehrere Tuberkulostatika erster Ordnung. 33 % davon hatten vorher keine Behandlung gegen Tuberkulose erfahren. Zwischen 1961 und 1963 betrug die Häufigkeit einer Infektion mit primärresistenten Stämmen 5 %, 1964 bis 1966 6 % und im ersten Halbjahr 1967 12 %, was ein

ständiges Anwachsen der Primärresistenz anzeigt. Bei insgesamt 122 Patienten waren 25 gegen INH, zwei gegen PAS, 14 gegen SM, neun gegen INH und PAS, 27 gegen INH und SM, 3 gegen PAS und SM und 42 gegen drei verschiedene Mittel gleichzeitig resistent. Der Autor sieht im Auftreten von Resistenzen Fehler bei der Chemotherapie, teils vom Arzt verursacht, teils vom Patienten verschuldet.

4.1.23. Ungarn:

KERTEY entdeckte unter 1274 Stämmen zwischen 1956 und 1957 zwei Prozent primärresistente Stämme.

LANYI fand 3, 4 % unter 1274 getesteten Stämmen 1960.

4.1.24. USA:

Eine Statistik von BOGEN ergab, daß der Prozentsatz einer Primärresistenz gegenüber 10 mcg SM / ml bei 4500 untersuchten Stämmen nahezu unverändert blieb. Die Sätze variierten zwischen 2 und 2,7%.

CHAVES kam in drei aufeinanderfolgenden Untersuchungen zu folgenden Ergebnissen: 1953 bis 1955 fand er 2,9 % Primärresistenz gegen INH, 1,5 % gegen SM. Die zweite Untersuchung zeigte ähnliche Ergebnisse. Bei der dritten Untersuchung 1960 fand der Autor jedoch 16,6 % Primärresistenzen unterschiedlichen Grades (13,8 % gegen INH, 5,1 % gegen SM und 2,1 % gegen PAS, 4,2 % gegen mehrere Medikamente). Der Autor hatte dieses Mal eine andere Methode verwendet.

HOBBY fand in einer Untersuchung von 1960 bis 1962

von 447 Stämmen, daß der Prozentsatz der Primärresistenz gegen INH 6,1 % und gegen SM 4,7 % nicht überschreitet. Unter diesen Bedingungen nahm er an, daß der allgemeine Prozentsatz nicht über zehn Prozent Primärresistenz liegt. 1962 bis 1963 waren von 1204 untersuchten Stämmen 3,1 % gegen 2 mcg und 2,1 % gegen 4 mcg SM / ml resistent, 3,9 % gegen 0,5 mcg INH / ml. Der Gesamtsatz der Primärresistenz belief sich auf 7,6 %.

Eine Statistik des PUBLIC HEALTH SERVICE umfaßt 1666 Stämme im Jahr 1961 bis 1962. 6,3 % waren gegen 10 mcg SM / ml resistent, 2,5 % gegen 0,1 mcg INH / ml, 1 % gegen 10 mcg PAS / ml. Ein Viertel der resistenten Stämme zeigte eine zwei- oder dreifache Resistenz.

Jahre	Primärresistenz in Prozent						
	1955	1956	1957	1958	1959	1960	1961-62
INH- resistent	2,5%	1,6%	2,2%	2,6%	1,6%	2,3%	2,5%
SM - resistent	6,8%	5,6%	4%	4,9%	4%	4,6%	6,3%

Tab. 17. Häufigkeit der Primärresistenz in den USA nach einer Untersuchung des PUBLIC HEALTH SERVICE 1963.

HERSHFIELD beobachtete bei 372 Fällen von 1955 bis 1962 nur 7 Kranke mit einer Primärresistenz (1,9 %). Dieses Ergebnis steht im Kontrast zu den Untersuchungen von CHAVES und HOBBY. 1969 fügte HOBBY eine weitere Untersuchung dazu. 149 Stämme aus einer entsprechenden Anzahl Patienten mit einer neu diagnostizierten, vorher nicht behandelten Tuberkulose wurden isoliert. Die Sensibilität gegen RMP, EMB, SM, INH und PAS wurde getestet. Eine Primärresistenz gegenüber RMP wurde nicht beobachtet, während gegen EMB sechs Fälle, das sind 4 %, resistent waren. Drei Stämme waren gegen INH resistent (2%), ein Stamm war gegen INH und SM resistent, ebenso einer gegen INH und PAS und einer gegen INH, SM und PAS. Als Resistenzschwelle wurde 1,0 mcg RMP und 10 mcg EMB / ml angenommen. 8 Stämme (5,3 %) waren gegen ein oder mehrere Mittel der ersten Reihe resistent. Dies entspricht etwa früheren Werten. Unerklärlich ist die relativ häufige Resistenz gegen EMB, wichtig ist immerhin, daß kein Stamm gegen RMP resistent war.

MEISSNER veröffentlichte 1967 einen Bericht über die allgemeine epidemiologische Lage der Primärresistenz. Sie stellte fest, daß das Vorkommen der Primärresistenz bei Lungentuberkulosen von Land zu Land verschieden ist. Bei Erwachsenen erreicht sie zwei bis 20 Prozent aller Tuberkulosekranken, bei Kindern steigt sie bis auf 44,8 Prozent an (Chile). Die Einfachresistenz kommt öfter vor als die Zweifach- und Dreifach-Resistenz. In Frankreich und England überwiegt die SM-Resistenz während in Westdeutschland die INH-Resistenz öfter angetroffen wird.

Dies stimmt auch mit den Ergebnissen dieser Arbeit überein. Die primäre INH-Resistenz wird seltener als die erworbene festgestellt. Die Folge der stark verbreiteten INH-Primärresistenz ist, daß man eines der besten Mittel auf diese Weise für die Behandlung der primären Tuberkulose verliert.

Eine Primärresistenz gegen VM und ETH beobachtet man nur selten (2,6 bis 3 %), gegen Kanamycin wurde keine Primärresistenz beobachtet. Die Resistenz gegen CS erreichte 7 %. Hier spielen methodische Probleme mit.

Aus dieser großen Anzahl von Statistiken und Untersuchungen, die in verschiedenen Ländern, unter verschiedenen Bedingungen, Methoden und Meßtechniken ausgeführt wurden, sollten keine generellen Schlüsse gezogen werden über die tatsächliche Häufigkeit der Primärresistenz. Viele Untersuchungen beziehen sich nur auf eine sehr begrenzte Gruppe von Kranken, so

daß man keinen repräsentativen Maßstab der Tuberkulose des ganzen Landes erhält.

Es gibt zahlreiche Irrtumsmöglichkeiten, wie schon oben angedeutet. Es ist sehr wichtig, daß in jedem Land kontrollierte Nachforschungen, durch die das tatsächliche Vorkommen der Primärresistenz abgegrenzt wird, und die auch die Entwicklungstendenz aufzeigen, durchgeführt werden. Auf alle Fälle kann man aus diesen Ziffern eine Zunahme der Primärresistenz in gewissen Ländern entnehmen, und sie erlauben die Behauptung, daß die Gefahr der Primärresistenz heute nicht mehr vernachlässigt werden darf.

4.2. Klinische Aspekte der Tuberkulose bei primärresistenten Bakterien

STEINER machte 1968 in Amerika eine Untersuchung über die Beziehung der Empfindlichkeitsmuster des M. Tuberculosis von Kindern und deren Ursprungsquellen, als Index der Medikament-resistenten Infektion in einer Gemeinschaft.

Eine enge Beziehung der Medikamentenempfindlichkeitsmuster von Stämmen des M. Tuberculosis von Kindern und Erwachsenen wurde in vitro festgestellt.

3 von 52 Stämmen, die von Kindern mit einer Primärtuberkulose isoliert wurden, waren gegen INH resistent, ebenso drei gegen SM. Das gleiche Ergebnis wurde bei den entsprechenden Stämmen von Erwachsenen gefunden. In einer weiteren Untersuchung von 137 Stämmen waren 9

Stämme von Kindern resistent gegenüber INH. Von 99 Fällen, die dabei als Ansteckungsquelle ermittelt werden konnten, zeigten 6 Stämme eine INH-Resistenz. Entsprechend ähnlich waren auch die Resistenzverhältnisse gegenüber PAS und SM. Damit war bewiesen, daß resistente Tuberkelbakterien von Erwachsenen auf Kinder übertragen werden können und ein entscheidender Hinweis auf die Wichtigkeit der Resistenz für die Fährstensuche gegeben.

4.2.1. Ansprechen auf die Behandlung bei bestehender Primärresistenz

Entscheidend wichtig ist die Primärresistenz für die Chemotherapie. Einige Autoren, unter ihnen CROFTON, stellten fest, daß es sich, wenn eine korrekte Behandlung, die gewissenhaft und lange genug befolgt wird, nicht den gewünschten Erfolg bringt, beinahe immer um eine unentdeckte Primärresistenz handelt, und daß dies nichts mit dem Schweregrad des Befundes, den Begleitkrankheiten und der Masse der Bakterien zu tun habe.

Wird der Patient mit nur zwei Medikamenten behandelt, und es besteht eine Primärresistenz gegenüber einem Tuberkulostatikum, so ist damit zu rechnen, daß eine Resistenz auch gegenüber einem zweiten Mittel entsteht.

Über die Behandlung mit nur einem Medikament, gegen das eine primäre Resistenz besteht, berichtete FOX 1969. Die Verhältnisse sind allerdings schwer zu beurteilen. Er schreibt von einer Untersuchung in Ostafrika, bei

der 15 Patienten mit einer Primärresistenz gegen INH täglich 12 Monate mit 150 mg TSC und 300 mg INH behandelt wurden, in den ersten beiden Monaten von SM unterstützt. 11 der Patienten blieben nach einem Jahr bakteriologisch laufend negativ, die Ergebnisse unterschieden sich kaum von denen der Patienten, die genau so behandelt wurden, jedoch voll sensible Keime gegen INH aufwiesen (siehe Tab. 18).

Pat. gegenüber INH	vollwirksame Präparate mg	Pat. Zahl	negative Kulturen nach 6 Monaten		Besserung nach 1 Jahr	
			Zahl	%	Zahl	%
Resistent	SM 150 TSC 150	15	13	87	11	73
Sensibel	SM 150 TSC 150, INH 300	160	149	93	146	90

Tab. 18. Nach FOX, *Changing Concepts in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis*.
Am.Rev.Resp.Dis. 97, 767 - 790 (1968).

FOX will damit dem INH eine definite Wirkung auch bei bestehender Primärresistenz zusprechen. Untersuchungen in Madras, Ostafrika und Rhodesien scheinen in die gleiche Richtung zu weisen. Es gibt hier sicher noch offene Probleme. Wir sind jedoch der Meinung, daß bei vorliegender Resistenz das betreffende Medikament unwirksam ist, wie viele klinische Versuche zeigen. Die "INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS" untersuchte 1964 14 Patienten mit Primärresistenzen gegen 2 Standard-Tuberkulostatika. Neun Patienten waren

gegen INH und SM resistent. In fünf Fällen zeigte sich eine befriedigende bakteriologische Wirkung nach einem Jahr Chemotherapie mit INH und SM und PAS, in drei Fällen war der Verlauf ungünstig, und der neunte Patient wechselte die Medikamente vorzeitig, so daß keine Aussage gemacht werden konnte. Ein Patient, der gegen INH und PAS, und ebenso vier Patienten, die gegen SM und PAS resistent waren, zeigten einen günstigen Verlauf. Diese Ergebnisse entsprechen jedoch nicht den sonst zu erwartenden normalen Verläufen.

Für die kleine Gruppe mit einer initialen Resistenz gegen drei Mittel liegen die Verhältnisse anders, so daß der Verlauf bei einer wie o.a. Standard-Chemotherapie ungünstig wäre.

MARKS kam 1965 auf Grund einer Untersuchung zu folgendem Schluß: in den meisten Teilen des Landes (gemeint ist England) sind die Resistenzergebnisse bei frischfällen von Tuberkulose öfter falsch als richtig. Es ist außerdem offensichtlich, daß die Laboratorien oft nicht zwischen Tuberkelbakterien und atypischen Mycobakterien unterscheiden können. In anderen Worten können diese falschen Befunde den Patienten mit einem Therapiewechsel auf weniger wirksame und bewährte Mittel, die meist auch noch eine größere toxische Wirkung besitzen, stark schaden. FOX nahm diese Meinung zum Anlaß für seinen Vorschlag, alle vorhergehenden Resistenzergebnisse zu ignorieren und den neu eingelieferten Patienten sechs Monate lang mit der Standard-

therapie INH, SM und PAS zu behandeln. Wir halten diesen Vorschlag für gefährlich. FOX schränkt jedoch gleich daraufhin ein, indem er nur die Fälle meint, in denen die Primärresistenzen ungewöhnlich erscheinen, und die Labors nicht auf einem guten bakteriologischen Standard stehen, sowohl was Personal als auch Ausrüstung betrifft. Sollte der Patient immer noch Tuberkelbakterien ausscheiden, muß man die Chemotherapie umstellen und erst dann wäre ein schneller Resistenztest indiziert.

Eine interessante Theorie vertritt auch FREERKSEN in seiner Veröffentlichung 1969. Er zieht aus einer experimentellen Studie über INH-resistente Tuberkulose bei Mäusen den Schluß, daß trotz nachgewiesener Isoniacid-Resistenz die Weitergabe von INH auch experimentell begründbar ist. Es müssen aber Partner in der Kombination enthalten sein, die für sich allein wirksam sind. Eine Zweier-Kombination aus zwei Medikamenten, gegen die Resistenz besteht, ist sinnlos. Er begründet dies mit Versuchen, in denen er nachwies, daß die mit ETH, ETH und KM, EMB und KM, ETH und SM allein erreichbaren therapeutischen Effekte erhöht werden, wenn man sie mit dem für sich allein wirkungslosen INH kombiniert. Er weist ferner auf die Unerläßlichkeit der Sensibilitätsbestimmungen hin und betont, je geringer die antimycobakterielle Eigenleistung von Substanzen sei, desto bedeutungsvoller seien deren Sensibilitätsminderungen für die Praxis, weil bei ihnen die an sich schon geringe Spanne zwischen den minimalen

Hemmkonzentrationen und den mit therapeutischen Dosen in Serum und Gewebe erreichbaren therapeutisch noch wirksamen Konzentrationen schnell ausgefüllt wird. FREERKSEN empfiehlt als neue Standard-Therapie INH, RMP und EMB für die Erstbehandlung - auch im Fall einer INH-Primärresistenz, denn diese sei sehr stark dosisabhängig. INH ist selbst als "kleines" Tuberkulostatikum mit geringerer Wirkungsspanne als normal den anderen "Kleinen" wegen seiner besseren Verträglichkeit vorzuziehen.

Die Kranken, die eine erworbene Resistenz zeigen, müssen getrennt betrachtet werden, da besondere Umstände nötig waren, diese Resistenz zu bekommen: Schädigungen durch einen außerordentlichen Bakterienreichtum oder ein zu schneller Abbau des Medikaments beim Kranken oder besonders eine unregelmäßige Behandlung oder Medikamenteneinnahme des Kranken, die zahlreiche Gründe haben kann. Pharmakokinetische Besonderheiten können bei Resorptionsstörungen, etwa nach Magenresektion, vorliegen.

4.2.2. Vergleich der Resistenzhäufigkeit zwischen Isoniacid und Streptomycin

In Frankreich, so gibt CANETTI an, liegen die Prozentsätze für das Vorkommen der Primärresistenz höher als in den westlichen Ländern. Unter 2144 nicht vorbehandelten Patienten mit Lungentuberkulose fanden sich 211 resistente Stämme, das sind 9,8 %.

Gegenüber einem Mittel waren 6,4 % resistent, gegen zwei Mittel 2,4 % und gegen drei 1,1 %. Ebenso wie in England und den USA lag in Frankreich die primäre

SM-Resistenz mit 7,6 % erheblich höher als die INH-Resistenz mit 4,6 % und die PAS-Resistenz mit 2,2 %. Diese beunruhigende Situation gab Anlaß dazu, die Anzahl von 98 INH-primärresistenten Stämmen genauer zu untersuchen, und dabei fand CANETTI wichtige Ergebnisse: gegen INH war der Resistenzgrad bei der primären Resistenz erheblich niedriger als bei der sekundären Resistenz. Diese Tatsache verdient Beachtung.

	Isoniazid								Streptomycin							
	Zahl der Fälle		Konzentration von Isoniazid (µ/ml.)						Zahl der Fälle		Konzentration von Streptomycin (µ/ml.)					
			≤ 0,2		0,2-10		≥ 10				≤ 0,4		0,2-10		≥ 100	
	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%	Zahl	%
primäre Resistenz	98	100	49	50	38	39	11	11	163	100	94	58	34	21	35	21
sekundäre Resistenz	443	100	114	26	95	21	234	53	426	100	267	63	102	24	57	13

Tab. 19. Vergleich der Resistenzgrade bei primärer und sekundärer Resistenz gegen INH und SM. Nach CANETTI, Present aspects of bacterial resistance in Tuberculosis. Am.Rev.Resp.Dis. 92, 668 - 700. Aus URBANCIK, Fortschr. Med. 88, 314 - 318 (1970).

Bei den Zahlen über die sekundäre Resistenz in der Tabelle handelt es sich um 443 Resektionsfälle, deren Stämme zwischen 1957 und 1963 isoliert und getestet wurden. Die Kriterien blieben immer die gleichen, gearbeitet wurde nach der Proportionsmethode, die Bestimmungen wurden von den gleichen Bakteriologen überwacht. Die Resistenzgrade wurden verglichen und

entsprachen den Konzentrationen, gegenüber denen die Stämme homogen resistent waren.

Von entscheidender Bedeutung ist, daß die primären INH-Resistenzen einen wesentlich geringeren Resistenzgrad aufweisen, als die sekundären. Ebenso ist aus der Tabelle 26 zu entnehmen, daß dies für Streptomycin nicht zutrifft.

CANETTI gibt dafür zwei Gründe an: er hat mit Versuchen in vitro und Beobachtungen in vivo nachgewiesen, daß einige INH-primärresistente Stämme ein Absinken des Resistenzgrades zeigen, wenn nicht mit Isoniacid behandelt wird. Zum anderen sagt er, daß die Virulenz geringgradig INH-resistenter Katalase-positiver Stämme verglichen mit der Virulenz hochgradig resistenter, Katalase-negativer Stämme wesentlich größer sei; damit könne es sich bei der überwiegend niedrigen primären INH-Resistenz um eine Auslese aus dem großen Angebot der vielen INH-resistenten Stämme handeln (siehe auch STEINER, Seite 56, mit abweichenden Ergebnissen).

Bedenklich erscheint die Situation gegenüber Streptomycin zu sein. Von 211 primärresistenten Patienten waren 163 gegen SM resistent, 95 davon allein gegen SM. Demgegenüber entwickelten sich in vielen Jahren nur sieben Sekundärresistenzen gegen SM allein. Die Infektion, so glaubt CANETTI, muß aus der Zeit stammen, in der die Chemotherapie mit SM allein betrieben wurde. Ebenso könnte es sich bei der Infektion um SM- und INH-resistente Stämme gehandelt haben, die INH-Resistenz

aber verloren gegangen sein. Daraus schließt er, daß die Primärresistenz gegen SM zwangsweise höher liegen muß, als die gegen INH, nicht zuletzt deswegen, weil INH-resistente Stämme mit negativer Katalasereaktion auch beim Menschen weniger virulent sein könnten, SM-resistente Stämme jedoch die gleiche Virulenz wie sensible Stämme besitzen.

Aus dieser Studie ist zu erkennen, daß die primäre Resistenz kein Abbild der erworbenen Resistenz darstellt. Sie wird nicht nur durch den Wechsel einer Chemotherapie im Lauf der Jahrzehnte geprägt, auch andere Faktoren, wie veränderte Virulenz resistenter Stämme oder ungleichmäßige Verbreitung bestimmter Resistenztypen spielen eine Rolle.

4.2.3. Bedeutung für die medikamentöse Behandlung

Es ist erwiesen, daß die Tuberkulosen mit primärresistenten Bakterien gegen ein Medikament genauso gut heilen, wie die mit sensiblen Stämmen, wenn man zwei Hauptmedikamente verwendet, gegenüber denen der Stamm sensibel ist. Die Erfolge sind beständig, wenn zwei Tuberkulostatika voll wirksam sind.

Unter 45 Kranken, die KREIS in Laennec seit 1957 beobachtete, trat bei 40 Patienten (90 %) nach sechsmonatiger Behandlung mit zwei voll wirksamen Mitteln die Sputumkonversion ein.

Ein Untersuchung der "INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS" 1964 brachte weitere Ergebnisse. Sie umfaßte 651 schwere Lungentuberkulosen mit Bakterien-

ausscheidung, die vorher nie ein antituberkulöses Mittel erhielten: Diese Kranken wurden 12 Wochen mit einem Gramm SM täglich behandelt, 12 Gramm PAS oral oder als Infusion und 300 mg INH. Ab der 13. Woche wurde SM bei allen Fällen nur noch dreimal wöchentlich gegeben, nach der 28. Woche wurde SM abgesetzt, INH wurde auf 200 mg täglich gesenkt, ebenso PAS auf 8 Gramm.

378 Kranke, die zu Beginn sensible Stämme hatten, und 23 Träger von primärresistenten Bakterien gegen ein Mittel, wurden 28 Wochen exakt nach diesem Schema behandelt. 275 der ersten (sensiblen) Gruppe und 14 der zweiten (resistenten) Gruppe wurden 52 Wochen behandelt. Zu diesem Zeitpunkt betrug der Prozentsatz der Mißerfolge 0,7 % in der ersten Gruppe, zählt man die aus den Augen verlorenen Fälle dazu 11 %, bei der zweiten Gruppe ganz analog 0%, bzw. 13 %. Die Zeit bis zur Sputumkonversion war in beiden Gruppen ähnlich; der Prozentsatz der positiven Kranken fiel am Ende der vierten Woche: 76 % bei der ersten Gruppe, 79 % bei der zweiten Gruppe. Nach 12 Wochen war das Verhältnis 33 % zu 32 %, nach 20 Wochen 5 % zu 7 % und am Ende der Behandlung 0,3 % zu 0 %.

Eine entscheidende röntgenologische Besserung zeigte sich in der 28. Woche bei 364 von 371 Kranken der ersten Gruppe und bei allen der zweiten Gruppe.

Diese Tatsachen sprechen dafür, daß die Träger primär-resistenter Stämme von dieser Dreifach-Behandlung ebensoviel Nutzen hatten, wie die Patienten, die gegenüber

allen drei Medikamenten sensibel waren. Von 44 Kranken, die gegen ein einziges Mittel resistent waren, folgten 22 der Standardbehandlung, und am Ende der 52 Wochen gab es keinen Mißerfolg. Bei der anderen Hälfte wurde die Behandlung durch Gabe neuer Medikamente, oder durch Verlängerung der Dreifach-Behandlung verändert, und es gab zwei Mißerfolge.

Einige Autoren folgerten daraus wohl nicht ganz schlüssig, wie schon erwähnt, daß die Dreifach-Behandlung immer genüge, und daß es gar keinen Grund gäbe, der Primärresistenz Aufmerksamkeit zu schenken, noch sie zu suchen.

Dieser Schluß wäre durchaus akzeptabel, wenn man immer nur die Resistenz gegen ein Mittel in Betracht ziehen würde.

Bei einer Resistenz gegen zwei Tuberkulostatika, wie z.B. in acht Fällen gegen INH und SM, wurde nur ein einziger durch die Standardbehandlung geheilt. Dabei war die Resistenz gegen INH nur geringgradig (R1ST). Auch wenn man hoffen kann, daß ein Medikament bei bestehender schwacher Resistenz eine gewisse therapeutische Wirkung erzielt, so stellt doch der Begriff der Primärresistenz immer, sogar im Verlauf einer Dreifach-Behandlung ein therapeutisches Problem dar, besonders, wenn es sich um eine Resistenz gegen zwei Medikamente handelt.

4.2.4. Ursprung der Primärresistenz (Infektionsquellen)

Durch exogene Infektion kann die Primärresistenz auf

nicht infizierte Personen übertragen werden. Diese Primärresistenz beobachtet man mit besonderer Häufigkeit bei Infektionen zwischen Eheleuten, Familien und bestimmten Berufen. Bei 54 tuberkulosekranken Ärzten oder Krankenpflegern hat IWASAKI 27,8 % resistente Stämme gefunden. In der Statistik einer Pariser Universitätsklinik (FUECH, 1964) sollen 50 % der Medizinstudenten primärresistente Bakterien aufgewiesen haben. THIBIER und CANETTI fanden bei 32 primärresistenten Tuberkulosekranken, die alle Studenten waren, 13 Mal eine familiäre Ansteckung.

4.2.5. Epidemiologische Betrachtungen

Die Primärresistenz manifestiert sich mit besonderer Häufigkeit in Ländern, in denen das Krankenhauswesen und die Unterbringungen unzulänglich sind, wo eine große Anzahl infizierter Kranker mit empfänglichen Individuen in überbevölkerten Orten zusammentrifft. Daraus soziale Gruppen sind besonders davon betroffen: asoziale Individuen, Landstreicher und Alkoholiker. In London liegt der Prozentsatz für Primärresistenz bei Gastarbeitern bei 12 %, bei heimischen Angestellten bei 4 % (HILLER, 1964). CHAVES fand bei einer Gruppe von tuberkulösen Inhaftierten und Vagabunden 40 % Primärresistenz.

Die Primärresistenzen spiegeln in ihrer Verteilung das Bild der epidemiologischen Situation im Moment der Ansteckung wieder. Die Resistenzen gegen SM, gegen PAS, sowie gegen SM und PAS gleichzeitig, die manchmal als historisch bezeichnet werden, lassen sich öfters bei Kranken, älter als 35 Jahre, beobachten (KREIS).

Andererseits ist die Resistenz gegen INH bezeichnenderweise häufiger bei jungen Kranken. Bei Kranken unter 25 Jahren soll man häufiger als sonst eine Mehrfach-Resistenz finden. Gerade bei jungen Leuten können die schwerwiegenden Resistenztypen beobachtet werden.

Die Chemoresistenz der Tuberkelbakterien ist ein Problem, das zum großen Teil durch die mangelhafte Chemotherapie der früheren Jahre entstanden ist und therapeutische und epidemiologische Auswirkungen zeigt.

Die Zahl der Kranken mit primärer und sekundärer Resistenz stellen wichtige epidemiologische Parameter dar, und eine Registrierung dieser Kranken wäre unbedingt notwendig (URBANCZIK, 1970). In einigen Ländern sind schon Ansätze dazu gemacht worden, so gibt es z.B. in Frankreich die Zentralstelle zur Untersuchung der Primärresistenz, in England und den USA ähnliche Institutionen, die mit weiträumigen, das ganze Land erfassenden Untersuchungen einen klaren Überblick über die Resistenzverhältnisse ihres Landes schaffen.

Die Bundesrepublik hinkt hier hinterher, denn es gibt nur spärliche Angaben, die zudem meist nur einen bestimmten Bezirk und eine relativ geringe Anzahl Tuberkulosekranker erfassen. Dabei sind Patienten mit Chemoresistenz die Infektionsquellen, aus denen die Neuerkrankungen mit primärer Resistenz kommen. Dies läßt sich schnell durch korrekte Erstbehandlung und bakteriologische Sanierung der Rückfälle und Chroniker vermeiden.

4.2.6. Bedeutung der ambulanten Behandlung

Umfassende Untersuchungen in Madras (RAMAKRISHNAN) ergaben folgende Ergebnisse: die Ansteckung Dritter geschieht fast ausschließlich vor dem Aufspüren der Erkrankung. Der Tuberkulosekranke, der in Behandlung steht, ist kein entscheidender Faktor für die Infizierung, und eine gut überwachte ambulante Chemotherapie steigert keineswegs die Häufigkeit der Primärresistenz. Diese Schlüsse können nur auf Erstbehandlungen von Tuberkulose angewendet werden, die gut therapiert und zu Hause überwacht werden. Dagegen sind die Hauptverbreiter der resistenten Stämme die chronisch Kranken, sowie die unerkannten schweren Tuberkulosen jüngerer Menschen. Sicher nehmen auch diese Kranken Medikamente ein, die aber auf Grund der meist hochgradigen Resistenz wirkungslos sind. Der Tuberkulosekranke, der eine korrekte ambulante Therapie erfahren hat, ist in dieser Hinsicht nicht gefährlich; das ist vielmehr der, bei dem die Behandlung fehlgeschlagen ist, der resistente Bakterien beherbergt und eine Behandlung nur vortäuscht und außerdem derjenige, dessen Tuberkulose nicht erkannt ist.

4.2.7. Vorbeugung gegen die Primärresistenz

Dem Entstehen einer Primärresistenz muß auf jeden Fall vorgebeugt werden. Man kann wirksame Maßnahmen ergreifen, ihre Ausbreitung zu verhindern. Jedes Land sollte einen repräsentativen Querschnitt aller Gebiete und aller sozialen Schichten durch Untersuchungen der Resistenzverhältnisse finden. Aus diesen Ergebnissen können dann Schlüsse für eine exaktere Behandlung bei Frischfällen von Tuberkulose gezogen werden.

Vor allem aber muß die Verbreitung der Primärresistenz verhindert werden, um die Quelle zum Versiegen zu bringen. Die wirksamste Prophylaxe besteht darin, durch gute Therapie die Entwicklung neuer resistenter Stämme zu verhindern, durch die andere infiziert werden könnten.

Es ist allgemein bekannt, daß die Behandlung nicht immer optimal und geordnet ist. Besonders die praktischen Ärzte müssen über die Grundzüge der neuen Chemotherapie informiert werden.

Es muß verhindert werden, daß neue Träger resistenter Bakterienstämme entstehen, und es darf nicht zu einer Ansteckung kommen. Deshalb ist eine Verwirklichung der besseren bakteriologischen Überwachung der behandelten Tuberkulosekranken oder vermeintlich Gesunden notwendig. Dazu darf man sich nicht mit mikroskopischen Sputumuntersuchungen in größeren Zeitabständen zufrieden geben. Allein eine bakteriologische Untersuchung kann Aufschluß geben, ob es sich um eine aktive oder inaktive Tuberkulose handelt, mit Hilfe einer Kulturanlage oder eines Meerschweinchen-Tierversuchs.

5. Schlußbetrachtung

Die Erhöhung der Prozentsätze primärresistenter Stämme in einigen Ländern ist heute zu einem vordringlichen Problem für jene geworden, die die Eradikation der Tuberkulose als Ziel sehen. Beim Betrachten aller Untersuchungen gewinnt man jedoch den Eindruck, daß man nicht bei allen Tuberkuloseerkrankungen mit einer einheitlichen und schnellen Vermehrung der Primärresistenz rechnen muß. Soziale Gruppen, bei denen eine Ansteckung nach wie vor häufig und die Behandlung ungeordnet ist, und wo anscheinend nichts die Resistenzentwicklung aufhalten kann, bilden ein Zentrum für die Infektion mit resistenten Keimen.

Bei anderen Gruppen wiederum, wo die Behandlung gut überwacht ist und regelmäßige Resistenzbestimmungen in den Laboratorien angefertigt werden, wird die Resistenzentstehung auf ein Minimum reduziert. Eine systematische Tuberkuloseauffindung, gute medikamentöse Behandlung und gute Wohnungsbedingungen, die Hygiene der Kranken und die Trennung empfänglicher Personen von Infektionsquellen spielen dabei eine große Rolle. In den Ländern, in denen diese Bedingungen vorgefunden werden, muß sich die Häufigkeit der Primärresistenz zwangsläufig verringern.

Besonders wo es eine große Anzahl chronisch Tuberkulosekranker, Asozialer und Alkoholiker gibt, muß man eine Ausbreitung der Primärresistenz befürchten. Diese Verbreitung ist gefährlich, da sich die Menschen, die davon betroffen werden, meist in ungünstigeren Lebensbedingungen befinden.

Dieses Problem ist besonders schwerwiegend in Ländern mit niedrigerem Lebensstandard.

Ein weiterer Grund für die Vermehrung von Primärresistenzen können die exazerbierten Tuberkulosen sein. Dies darf auch in unseren Ländern nicht vernachlässigt werden, da die Prophylaxe gegen eine Resistenzentwicklung früher nicht ausreichend war. Aller Wahrscheinlichkeit nach existiert ein großes Reservoir auch resistenter Bakterien bei dem Bevölkerungsanteil, der Tuberkulin-positiv ist.

Nicht außer Acht lassen darf man die "Primärresistenzen", die durch eine unkontrollierte Einnahme antituberkulöser Medikamente entstanden sind, und die in einigen Ländern den Hauptteil der chemotherapeutischen Mißerfolge darstellen.

Durch eine generelle Morbiditätssenkung, durch die Verbesserung der Chemotherapie mit Hilfe neuer Medikamente, nimmt jedoch die Anzahl der Tuberkulosen mit Bakterienausscheidung ab und macht dabei die Resistenz zu einer Ausnahme.

Diese Gründe lassen hoffen, daß die Zahl der Infektionen weiter abnimmt, und daß damit eine Reduzierung der absoluten Zahlen verbunden ist. Wird jedoch die Zahl der Tuberkuloseerkrankungen geringer, könnte sich trotzdem der Prozentsatz der Primärresistenzen vermehren, wenn man die Gefahr der Primärresistenz erkennt und die Anzahl der Medikamente

zu schnell reduziert.

Die Häufigkeit der Primärresistenz verlangt eine systematische Untersuchung der resistenten Varianten aller Neuerkrankten, sowie eine Dreifach-Behandlung bis zum Vorliegen des Resistenzergebnisses. Die Primärresistenz scheint zumindest im absoluten Wert in den sozialen Schichten, in denen eine korrekte Chemotherapie angewendet wird, und Vorbeugungsmaßnahmen gegen eine Infizierung getroffen sind, abzunehmen. Die Tatsache, daß eine bestimmte Anzahl von Personen, die mit bereits resistenten Bakterien infiziert wurden, später eine Lungentuberkulose haben werden, wird den Prozentsatz der primärresistenten Tuberkulosen nie ganz verschwinden lassen.

Das Problem der Primärresistenz ist aktuell, es wird auch ein Problem der Zukunft bleiben.

Es wäre wohl zu überlegen, das Problem der Resistenzentstehung noch einmal völlig neu zu überdenken, indem bei einer dreifach kombinierten Behandlung über etwas kürzere Zeit als gegenwärtig noch allgemein angenommen, die Grenze dürfte bei einem Jahr liegen, ein ebenso gutes Frühresultat erreicht wird. Bei auftretendem Rezidiv wäre dann jedoch anzunehmen, daß das ganze Arsenal der Medikamente wiederum ohne Resistenzminderung zur Verfügung steht. Folgende Gründe sprechen dafür:

- 1.) Die Zeit der Behandlung ist kürzer.
- 2.) Die Behandlung ist sicher wirksam, vermutlich wirksamer als eine Monotherapie oder Kombination von zwei Mitteln.

- 3.) Die Medikamente werden mit größerer Wahrscheinlichkeit eingenommen, wenn sich die Einnahme über eine kürzere Zeit erstreckt.
- 4.) und das **erscheint** uns der entscheidende Vorteil: es ist nicht mit dem Auftreten von Resistenzen zu rechnen.

Wir sind damit wohl am Ende einer Ära, indem wir mit wirksameren Medikamenten kürzer behandeln können, gleichzeitig das Arsenal unserer Medikamente im wesentlichen intakt lassen.

6. Zusammenfassung

529 Resistenzbestimmungen bei 346 Patienten, die ihr erstes Tuberkuloseheilverfahren durchmachten, wurden ausgewertet. Bei 54 Patienten wurde eine Resistenz gegen ein oder mehrere Tuberkulosemittel gefunden. Nach einer Auswahl unter strengsten Kriterien wurde bei 39 Patienten (11,3%) das Ergebnis "resistent" als einwandfrei gesichert befunden. Diese 39 Patienten wurden in zwei Gruppen unterteilt: in 23 Fälle mit bestehender Primärresistenz (6,65 %) und in 16 Fälle, die im Laufe des Heilverfahrens oder einer ambulanten Vorbehandlung eine Sekundärresistenz entwickelt hatten (4,65 %).

Von den 23 Patienten mit Primärresistenz (6,65 %) bestand bei 14 Patienten (4,05 %) eine Resistenz gegenüber einem Tuberkulosemittel, bei 5 Patienten (1,45 %) eine Resistenz gegenüber zwei und bei 4 Patienten (1,15 %) eine Resistenz gegenüber drei Tuberkulosemitteln.

Die Primärresistenz gegen INH war am häufigsten, nämlich bei 13 Patienten. Eine Primärresistenz gegen SM fand sich in 10 Fällen, gegen PAS und ETH in je sechs Fällen und gegen VM in einem Fall. Eine Primärresistenz gegen EMB und RMP konnte nicht festgestellt werden.

Die Primärresistenz trat in allen Altersstufen auf, besonders jedoch im dritten und vierten Lebensjahrzehnt.

Die Primärresistenz trat bei Männern und Frauen in der gleichen Häufigkeit auf.

Bei 51 behandelten Ausländern mit Tuberkulose trat in 11 Fällen eine Primärresistenz auf, das sind 21,6 %.

Bei 295 behandelten Inländern konnte nur in zwölf Fällen, das entspricht 4,05 %, eine Primärresistenz festgestellt werden.

Zu den 16 Patienten, die eine Sekundärresistenz entwickelt hatten, kamen noch zwei Patienten mit Primärresistenz, die eine Sekundärresistenz im Lauf des Heilverfahrens erworben hatten. Von diesen 18 Patienten (5,2 %) waren acht Patienten gegen ein (2,3 %), fünf Patienten gegen zwei (1,45 %), vier Patienten gegen vier (1,15 %) und ein Patient gegen fünf Tuberkulosemittel resistent.

Auch die Sekundärresistenz war gegen INH mit 14 Fällen am häufigsten. 11 Stämme waren gegen SM, fünf gegen ETH, vier gegen EMB, drei gegen CS und je einer gegen PAS und RMP sekundärresistent.

7. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

- Armstrong A.R. The prevalence in Canada of drug-resistant tubercle bacilli with tuberculosis.
Amer. Rev. Resp. Dis. 94, 420 (1966)
- Arnold E. Evaluation de la résistance primaire et secondaire pour l'ensemble de la Suisse
Hauduroy P.
Wiesmann E. Rev. Tuberc. 28, 797-800 (1964)
- Benda R. Apropos de la résistance des bacilles chez les tuberculeux pulmonaires non encore traités par les antibiotiques.
Franchel F.
Orinstein E. Rev. Tuberc. 25, 430-433 (1961)
- Bernard E. Fréquence de la résistance primaire observée à la Clinique de l'Hôpital Laennec de 1957-1962
Kreis B.
Pariente D.
Pretet S. Rev. Tuberc. 28, 172-176 (1964)
- Blaha H. Grundsätze für die Chemotherapie der Tuberkulose.
Petersen K. Fortschr. Med. 87, 577-580 (1969)
- Bogen E. Infection with drug-resistant tubercle bacilli
Trans. 17. Conf. Chemother. Tuberc. 244-251 (1959)
- British Tuberculosis Association Acquired drug-resistance in patients with pulmonary tuberculosis in Great Britain: A national survey.
Tuberc. 44, 1-26 (1963)
- Bujiko K. Primary resistance to basic anti-tuberculous drugs in tuberculosis in children.
Zapanik-Kobierska M.
Maliszewska Z.
Kostrzenski W. Z. Zentralblatt 100, 340 (1965)
- Canetti G. Fréquence et caractères de la résistance primaire dans 2144 cas de tuberculose pulmonaire non encore traités, provenant de diverses régions de France.
Kreis B.
Thibier R.
Grosset J. Rev. Tuberc. 28, 1115-1158 (1964)
- Canetti G. Present aspects of bacterial resistance in tuberculosis.
Am. Rev. Resp. Dis. 92, 687-703 (1965)

- Canetti G.
Kreis B.
Thibier R.
Gay P.
Le Lirzin M.
- Gegenwärtiger Stand der primären Resistenz bei erwachsenen Lungen-tuberkulosekranken in Frankreich. Rev. Tuberc. 31, 433 (1967)
Zit. Prax. Pneum. 22, 336-337 (1968)
- Chaves A. D.
Dangler G.
Abeles H.
Robins A.
Widelock D.
- The prevalence of drug-resistant strains of M. tuberculosis isolated from untreated patients in New-York City during 1960.
Am. Rev. Resp. Dis. 84, 647-656 (1961)
- Deutsches Zentral-
komitee zur Bekämpfung
der Tuberkulose
- Empfehlungen zur Methodik und Bewertung von Resistenzbestimmungen. Neufassung 1966, 1-8
- Devadatta S.
Fox W.
Mitchison D.
Radakrishna S.
Ramakrishnan C.
Selkon J.
Velu S.
- Response of patients infected with isoniazid-resistant tubercle Bacilli to treatment with isoniazid plus PAS or isoniazid alone.
Bull. Org. Mond. Santé 25, 807-829 (1961)
- East-African/British
Medical Research Council
- Comparative trial of isoniazid alone in low and high dosage and isoniazid plus PAS in the treatment of acute pulmonary tuberculosis
Tuberc. 41, 83 (1960)
- East-African/British
Medical Research Council
- Influence of pretreatment bacterial resistance to INH, thiaacetazone or PAS on the response to chemotherapy with pulmonary tuberculosis.
Tuberc. 44, 393-416 (1963)
- Fox W.
Wiener A.
Mitchison D.
Selkon J.
Sutherland I.
- The prevalence of drug-resistant tubercle bacilli in untreated patients with pulm. tuberculosis: A national survey.
Tuberc. 38, 71 (1957)
- Fox W.
- The chemotherapy and epidemiology of tuberculosis: some findings of general applicability from the tuberculosis chemotherapy centre Madras.
Lancet 2, 413 (1962)
- Fox W.
- Changing concepts in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis.
Am. Rev. Resp. Dis. 97, 767-790 (1968)
- Freerksen E.
Rosenfeld M.
Matsumiya T.
- Isoniazidwirkung trotz Isoniazid-resistenz?
Prax. Pneum. 23, 450-464 (1969)

- Gerbeaux J.
Noufflard H.
Rouchon M.
Le Lirzin M.
Hinkmann R.
- Hobby G.
- Hobby G.
Johnson P.
Lapin A.
O'Malley P.
Trembley C.
- Hobby G.
Johnson P.
Wilber J.
- Hornung S.
Polonczyk M.
- International Union
against Tuberculosis
- International Union
against Tuberculosis
- Junglaus M.
- Kollmeier H.
Winkler E.
Voss H.
Ilgner M.
- Kowalczyk H.
Radecki A.
Lukiański M.
- Kreis B.
- Kreis B.
- Primo-infection tuberculeuse de
l'enfant à bacilles résistants
au cours des années 1957-1960.
Rev. Tuberc. 26, 434-468 (1962)
- Ergebnisse von Sensibilitätsprü-
fungen bei Tuberkulosebakterien
im Zentralkrankenhaus Gauting mit
besonderer Berücksichtigung der
elektronischen Datenverarbeitung.
Dissertation, München 1972
- Primary drug resistance in tuber-
culosis .
Am.Rev.Resp.Dis. 87, 29 (1963)
- A continuing study of primary re-
sistance in tuberculosis in a
veteran population within the
United States.
Am.Rev.Resp.Dis. 89, 337-349 (1964)
91, 575-582
- Primary drug resistance: a con-
tinuing study of tubercle bacilli
in a veteran population within the
United States.
Am.Rev.Resp.Dis. 99, 777-779 (1969)
- Primary resistance to the routine
drugs in patients with pulmonary
tuberculosis.
Zit. Zentralbl. 92, 143 (1963)
- 16 th Conf. Int. Tuberc.
Bull.Un.Int.Tuberc. 32, 15-130 (1962)
- An international investigation of
causes of failure of chemotherapy
in pulmonary tuberculosis.
Bull.Un.Int.Tuberc. 34, 82-102 (1964)
- Die Tuberkulose bei Gastarbeitern
unter besonderer Berücksichtigung
der Resistenzverhältnisse.
Dissertation, München 1972
- Klinische Erfahrungen mit dem
Tuberkulostatikum Capreomycin.
Beitr.klin.Tuberk. 137, 216-225
(1968)
- Primary resistance of tubercle
bacilli to VM, ETH and CS.
Zit.Zentralbl. 101, 181 (1967)
- Résistance d'emblée du bacille
tuberculeux aux médicaments.
Bull.Un.Int.Tuberc. 32, 129-131 (1962)
- Résistance et survivance du bacille
tuberculeux aux médicaments anti-
bacillaires: Résistance Primaire.
476 - 507 (1966)

- Meissner G. Primärresistente Tuberkelbakterien bei Kindern und Erwachsenen 1953-59. Wien.Zeitschr.f.Inn.Med.41,389-409 (1960)
- Meissner G. Primary drug resistance of tubercle bacillus (bacterial, therapeutic, epidemiological aspects) Bull.Un.Int.Tuberc.32, 15-35 (1962)
- Meissner G. Die epidemiologische Lage der Primärresistenz gegen Tuberkelbakterien Zit.Zentralbl.105, 23 (1969)
- Miller A. Primary drug resistance in pulmonary tuberculosis in Great Britain: second national survey 1966 Tuberc.47, 92 (1966)
- Fox W.
- Mitchison D.
- Morel L. Résistance primaire aux antituberculeux majeurs, étudiée pendant plusieurs années avec la même technique biologique. Rev.Tuberc.28, 295-304 (1964)
- Delaude A.
- Girard M.
- Campman L.
- Mitchison D. Bacteriological aspects of a survey on the incidence of drug resistant tubercle bacilli among untreated patients. Bull.Un.Int.Tuberc.32,81-99 (1962)
- Selkon J.
- Mulder R. Results in the treatment of tuberculosis in cases of resistance to INH, SM and PAS. Zit.Zentralbl.95, 133-134 (1964)
- Öger C.
- Erelçin H. Die primäre Resistenz gegenüber Tuberkulostatika 1. Ordnung. Prax.Pneu.22,224-229 (1968)
- Peggs J. The prevalence of bacterial resistance to isoniazid and to PAS in patients with acute pulmonary tuberculosis presenting for treatment in East-Africa. Tuberc.41,32-36 (1960)
- Mitchison D.
- Kinsley B.
- Polonczyk M. Primary drug resistance to the maior antituberculous drugs in patients with pulmonary tuberculosis Zit.Zentralbl.103,144 (1967)
- Public Health Laboratory Service Drug resistance in untreated pulmonary tuberculosis in England. Tuberc.42,308-313 (1961)
- Izsch P. Aspects bactériologiques, épidémiologiques et thérapeutiques de la résistance primaire chez les étudiants tuberculeux hospitalisés. Rev.Tuberc.28,1231-1260 (1964)
- Schlesinger A.
- Blin F.

- Putchkov W.
Tchernitsky G.
Primärresistenz der Tuberkelbakterien gegen Tuberkulostatika bei Tuberkulosekranken.
Zit.Zentralbl.97,329 (1965)
- Pregowski W.
Cesarz M.
Fréquence et traitement de la tuberculose résistante d'emblée.
Rev.Tuberc.28,822-823 (1964)
- Raleigh J.
Traitement des tuberculeux pulmonaires présentant des bacilles résistant aux trois médicaments majeurs.
Bull.Un.Int.Tuberc.31,16-20 (1961)
- Ramakrishnan G.
Bhatia A.
Devadatta S.
Fox W.
Selkon J.
Velu S.
The course of pulmonary tuberculosis in patients excreting organisms which have acquired resistance to isoniazid.
Bull.World Health Org.26, 1-18 (1962)
- Reimold G.
Petersen K.
Über atypische(anonyme) Mykobakterien im Untersuchungsmaterial eines diagnostischen Laboratoriums.
Prax.Pneum.21,655-672 (1967)
- Rist N.
Crofton J.
La résistance du bacille tuberculeux aux médicaments dans les hôpitaux et les sanatoriums.
Bull.Un.Int.Tuberc.30,2-47 (1960)
- Rocher G.
Viallier J.
Fréquence et évolution des tuberculoses à bacilles initialement résistants aux antibacillaires majeurs
Rev.Tuberc.25,244 (1961)
- Rocher G.
Viallier J.
Bouvy-Guillot F.
Résistances primaires et secondaires à la SM et au PAS dans une population de tuberculeuses.
Poumon 21,1087-1103 (1965)
- Rotter K.
Über die Resistenz des Tuberkuloseerregers.
Wien.Med.W-schr.118,917 (1968)
- Schröder K.
Primäre Resistenz bei Chemotherapie 2. Ordnung.
Beitr.Klin.Tuberk.136,271-273 (1967)
- Serdarević H.
Bogdanovic M.
Smilonov L.
Occurence of primary resistance in hospital patients with respiratory tuberculosis.
Zit.Zentralbl.103,18 (1967)
- Sighart H.
Epidemiologische und klinische Bedeutung der resistenten Tuberkulosebakterien.
Wien.Med.W-schr.118,923 (1968)

- Steiner M.
Cosio A. Primary tuberculosis in children.
Incidence of primary drug resistant
disease in 232 children.
New Engl.J.Med.274,755-759 (1966)
- Steiner M.
Zimmermann R.
Park B. Primary tuberculosis in children.
Am.Rev.Resp.Dis.98,201-209 (1968)
- Thibier R.
Canetti G.
Grosset J.
Vivien J. Tuberculoses pulmonaires à bacilles
résistants chez les malades non
encore traités.
Rev.Tuberc.24,831-863 (1960)
- Thibier R.
Canetti G.
Grosset J.
Vivien J. Evolution de la fréquence de la
résistance primaire chez les
étudiants tuberculeux à Paris.
Rev.Tuberc.28,848-850 (1964)
- Tsougranis A. Primary resistance to maior anti-
tuberculous drugs.
Zit.Zentralbl.103,241 (1967)
- Tuberculosis Chemo-
therapy Centre Madras A concurrent comprison of home and
sanatorium treatment of pulmonary
tuberculosis in South-India.
Bull.World Health Org.21,51-144
(1959)
- Tuberculosis Chemo-
therapy Centre Madras Bull.World Health Org.23,535 (1960)
- United States Public
Health Service Incidence of drug resistance in
previously untreated patients.
Vet.Adm. 81-87 (1963)
- United States Public
Health Service Prevalence of drug resistance in
previously untreated patients.
Am.Rev.Resp.Dis.89,327 (1964)
- Urbanczik G. Die Chemotherapie der Tuberkulose
als epidemiologischer Faktor.
Fortschr.Med.88,314-318 (1970)
- Verbist L.
Gyselen A. La fréquence de la résistance pri-
maire et secondaire du bacille Koch
aux tuberculostatiques classiques.
Zit.Zentralbl.94,238 (1964)
- Viallier J.
Despierre G.
Bethenod M.
Cayré R. Étude de la résistance primaire
aux antibiotiques antituberculeux.
Rev.Tuberc.28,831-833 (1964)
- Walter A. Chemotherapeutische Probleme bei der
Behandlung der Lungentuberkulose.
Prax.Pneum.20,735-747 (1966)

Walter A.
Heilmeyer M.

Antibiotikafibel: Allgemeine Grundlagen der Chemotherapie.
G.Thieme Verlag 1969 52-59

Zierski M.

Primary resistance of tubercle bacilli to the major tuberculostatic drugs.

Gruelica, 31, 387-395 (1963)

Zit.Zentralbl. 95, 322 (1964)

Zierski M.

Some epidemiological and clinical aspects of primary resistance in patients with pulmonary tuberculosis.

Tuberkuloza, 18, 300-306

Zit.Zentralbl. 103, 143-144 (1967)

Lebenslauf

Am 16.9.1946 wurde ich in Neumarkt-St.Veit als Sohn des Dr. med. Franz Göttinger und dessen Ehefrau Hilde Göttinger, geb. Herx, geboren.

In Neumarkt-St.Veit besuchte ich vier Jahre die Volksschule. Mein Eintritt in die höhere Schule erfolgte 1956 in Marquartstein, wo ich 1965 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1965/66 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München mit dem Medizinstudium, absolvierte dort im Herbst 1966 das Vorphysikum, im Frühjahr 1968 das Physikum. Danach wechselte ich an die medizinische Fakultät der Technischen Universität in München, wo ich im Sommer 1971 das medizinische Staatsexamen bestand.

Vom September 1971 bis zum Mai 1972 war ich Medizinalassistent im Kreiskrankenhaus Neumarkt-St.Veit, seit Juni 1972 bin ich Medizinalassistent am Klinikum der Technischen Universität München Rechts der Isar.

Handwritten text at the top of the page, possibly a header or title.

Handwritten text in the upper middle section of the page.

Handwritten text in the middle section of the page.

Handwritten text in the lower middle section of the page.

Handwritten text in the lower section of the page.

Handwritten text at the bottom of the page, possibly a signature or footer.

